



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vitebsk Medical Journal

Peer-reviewed scientific-practical journal

2023
Том 22
№4
(июль-август)



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 22 №4 (июль-август) 2023

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.
Периодичность – 6 раз в год.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2023

Главный редактор:

Алексей Николаевич Чуканов – к.м.н., доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Зам. главного редактора:

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь;
Алина Николаевна Щупакова – д.м.н., профессор, первый проректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекниш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.А. Криштопова – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Марочков – д.м.н., профессор, г. Могилев, Республика Беларусь;
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Д.Б. Никитюк – академик РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;
С.П. Рубникович – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;
В.А. Снежицкий – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакция: И.А. Бебешко (ответственный секретарь, компьютерная верстка), Л.В. Есипова (секретарь), Р.В. Кадушко, к.филол.н., доцент (переводчик и корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапурсева (библиограф), И.А. Флоряну, к.филол.н., доцент (литературный редактор и корректор русского языка).

ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo
Universiteta)

Vol. 22 No. 4 (July-August) 2023

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.

The founder and publisher – Educational Establishment
“Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”

Address: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus,
Certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

All the materials of the “Vitebsk Medical Journal” are available under
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



Editor-in-Chief:

Alexey N. Chukanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Deputy Editor-in-Chief:

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vice-rector for academic affairs of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Alina N. Shchupakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Editorial Board:

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
E.G. Asiryanyan – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Zhylytsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office: I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary), R.V. Kadushko, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (translator and English language proofreader), I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer), I.A. Floryanu, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (literary editor and Russian language proofreader).

Содержание

Обзор

О.В. Белявский, Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин
Синаптическая пластичность циркадной системы
млекопитающих и экспрессия синаптических генов

**В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко,
Е.Ф. Бондаренко**
Метаболически здоровое ожирение: факторы,
влияющие на стабильность и прогноз

**Е.К. Ходьков, К.Б. Болобошко, В.П. Дейкало,
Ю.В. Ходькова, С.Е. Украинец, Н.В. Мохначев,
А.В. Галынский**
Одномоментное двустороннее тотальное
эндопротезирование коленного сустава.
Перспективы развития на современном этапе

Хирургия

О.С. Дубровская, А.А. Лызинов, М.А. Войнов
Опыт лечения лимфовенозной недостаточности,
осложненной трофической язвой, при наличии
тяжелой сопутствующей патологии

В.Л. Денисенко, Н.В. Денисенко, Ю.М. Гаин
Лазерная вапоризация в лечении хронической
анальной трещины

Акушерство и гинекология

Ю.И. Щитенко, Н.П. Жукова
Лечение хронических рецидивирующих
неспецифических вульвовагинитов у девочек
допубертатного возраста с сопутствующей
экстрагенитальной патологией

Онкология

А.Г. Чиж, П.Д. Демешко, О.А. Гиземова
Результаты лечения пациентов с резектабельными
интракраниальными метастазами

Гигиена

**Н.И. Миклис, И.И. Бурак, Т.М. Красовская,
А.Б. Юркевич**
Эффективность этанолсодержащих средств
для гигиенической антисептики рук

Contents

Review

A.V. Bialiauski, E.S. Pashinskaya, V.V. Pabiarzhyn
Synaptic plasticity of the mammalian circadian
system and expression of synaptic genes

**V.M. Bondarenko, S.I. Pimanov, E.V. Makarenko,
E.F. Bondarenko**
Metabolically healthy obesity: factors influencing
stability and prognosis

**Y.K. Khadzkou, K.B. Balaboshka, V.P. Deikala,
Y.V. Khadzкова, S.Y. Ukrainets, N.V. Makhnachou,
A.V. Halynski**
Simultaneous bilateral total knee replacement.
Development prospects at the present stage

Surgery

O.S. Dubrovskaya, A.A. Lyzikov, M.A. Voynov
Experience in the treatment of lymphovenous
insufficiency complicated by a trophic ulcer in the
presence of severe concomitant pathology

V.L. Denisenko, N.V. Denisenko, Yu.M. Gain
Laser vaporization in the treatment of chronic anal
fissure

Obstetrics and gynecology

Yu.I. Shchitenko, N.P. Zhukova
Treatment of chronic recurrent nonspecific
vulvovaginitis in prepubertal girls with concomitant
extragenital pathology

Oncology

A.G. Chyzh, P.D. Dziameshka, V.A. Hizemava
The outcomes of treating patients with resectable
brain metastases

Hygiene

**N.I. Miklis, I.I. Burak, T.M. Krasovskaya,
A.B. Yurkevich**
The effectiveness of ethanol-containing products
for hygienic hand antiseptics

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy	
О.А. Сушинская, Н.С. Голяк Валидация методики количественного определения ибупрофена в спрее для наружного применения	88	O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak Validation of the method for the quantitative determination of ibuprofen in the spray for external use	
О.А. Яковлева, Р.И. Лукашов, Л.А. Любаковская, С.В. Цаприлова Изменчивость фенольного состава почек и листьев корневой поросли <i>Syringa vulgaris</i> L. в период основных фаз вегетации материнского растения	97	O.A. Yakovleva, R.I. Lukashov, L.A. Lyubakovskaya, S.V. Tsaprilova Variability of the phenolic composition of buds and leaves of <i>Syringa vulgaris</i> L. root growth during the main phases of vegetation of a mother plant	
И.Л. Курс Анализ ассортимента лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь	105	I.L. Kurs Analysis of the range of herbal medicines registered in the Republic of Belarus	
Новости	122	News	
Правила для авторов	125	Instructions for authors	

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.9>

Синаптическая пластичность циркадной системы млекопитающих и экспрессия синаптических генов

О.В. Белявский, Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 9-20.

Synaptic plasticity of the mammalian circadian system and expression of synaptic genes

A.V. Bialiauski, E.S. Pashinskaya, V.V. Pabiarzhyn

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):9-20.

Резюме.

Жизнедеятельность человека и других животных предполагает постоянные структурные изменения в ЦНС. В процессе обучения, запоминания информации и поведения в нервных центрах происходят перестройки тел нейронов, нервных окончаний и синаптических связей. В мозге как беспозвоночных, так и позвоночных нейроны, глиальные клетки и синапсы обладают пластичностью, т.е. их структура и физиология изменяются в ответ на внутренние и внешние раздражители. В результате морфология нейронов и нейронные сети постоянно модифицируются в ответ на различные раздражители. У млекопитающих было обнаружено, что количество синапсов, размер и форма нейронов ритмично изменяются в течение дня, т.е. эти изменения являются циркадными. Они генерируются эндогенными циркадными часами, однако некоторые ритмические изменения в морфологии нейронов, количестве и структуре синапсов контролируются непосредственно сигналами окружающей среды или как внешними сигналами, так и циркадными часами. Нейроны, образующие центральные часы, не только регулируют циркадную пластичность мозга, но и подвергаются циркадной перестройке своих собственных процессов. Соответственно, различные факторы внешней и внутренней среды, влияя на синаптическую пластичность компонентов циркадной системы, могут быть причиной различных патологических процессов в организме млекопитающих. Особый интерес представляет влияние паразитарных заболеваний на функции циркадной системы, однако таких исследований мало.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, циркадная система, синаптические гены, рецепторы.

Abstract.

The vital activity of humans and other animals involves constant structural changes in the CNS. During learning, memorizing information and behavior, rearrangements in the bodies of neurons, nerve endings and synaptic connections take place in the nervous centers. Neurons, glial cells and synapses in the brain of both invertebrates and vertebrates possess plasticity, in other words their structure and physiology change in response to internal and external stimuli. As a result, the morphology of neurons and neuronal networks are constantly modified in response to various irritants. In mammals, it has been found that the number of synapses, the size and shape of neurons change rhythmically throughout the day, that is these changes are circadian. They are generated by endogenous circadian clocks, but some rhythmic changes in the morphology of neurons, the number and structure of synapses are directly controlled by the environmental signals or both by external signals and circadian clocks. Neurons forming central clocks not only regulate the circadian plasticity of the brain, but also undergo circadian changes in their own processes. Accordingly, various factors of the external and internal environment affecting the synaptic plasticity of the circadian system components may be the cause of various pathological processes in the mammalian body. The effect of parasitic diseases on the functions of the circadian system is of particular interest, but there are few researches of this kind.

Keywords: synaptic plasticity, circadian system, synaptic genes, receptors.

Синаптическая пластичность в центральных структурах, управляющих циркадными ритмами

У позвоночных ритмическая экспрессия синаптических генов влияет на поведение путем перестройки синапсов днем и ночью [1]. Кроме того, сам цикл сон-бодрствование влияет на синаптическую пластичность и экспрессию синаптических генов [2, 3]. В исследованиях у крыс было обнаружено, что нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ), выделяющие вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), имеют повышенную плотность синаптических контактов от глутаматергических волокон в дневное время по сравнению с ночным. Возбуждающие входы (в частности глутаматергические), опосредующие световую информацию, в первую очередь усиливаются на ВИП-нейронах во время световой фазы. Напротив, синаптические входы на нейронах супрахиазматического ядра, выделяющих вазопрессин, оставались неизменными днем и ночью. Возможно, это способствует адаптации чувствительности ВИП-нейронов к свету и, следовательно, точной настройке циркадных часов на цикл свет/темнота, позволяя регулировать их ритмическую клеточную активность.

В супрахиазматическом ядре мышей некоторые компоненты синапсов, участвующие в переносе синаптических везикул, регулируются циркадным образом. Это указывает на то, что синаптические активные зоны могут также ритмически реорганизовываться. Экспрессия гена *Syn1*, кодирующего синаптический белок, участвующий в поддержании пула пресинаптических пузырьков, изменена у мутантов *Per2*. Везикулярный транспортер глутамата типа 1 (VGLUT1) – главный фактор, определяющий синаптическую эффективность в глутаматергических синапсах, в мозге мышей подвержен сильным световым и времязависимым дневным циклам [1].

Следует отметить, что на структурную пластичность мозга влияют стероидные гормоны, поэтому стресс может оказывать сильное влияние на морфологические изменения синапсов. Циркадная регуляция перестройки синапсов в префронтальной коре описана у мышей, подвергавшихся хроническим нарушениям циркадных ритмов, что существенно влияло на метаболические и поведенческие функции. Предположительно, циркадные сигналы, регулирующие структурную пластичность, могут быть результатом

ежедневных колебаний гормонов, в основном глюкокортикоидов. Суточный ритм глюкокортикоидов в крови может регулировать световую синхронизацию циркадных часов посредством влияния на синаптическую пластичность супрахиазматического ядра [1]. Небольшое временное повышение уровня кортикостерона может привести к быстрому формированию дендритных шипиков *in vivo* [3].

Имеются данные, что световая синхронизация циркадных часов связана с перестройкой нейронглии в СХЯ. Происходят дневные и ночные изменения астроцитарных отростков на нейронах, выделяющих ВИП и вазопрессин. Такие дневные и ночные нейронально-глиальные перестройки в супрахиазматическом ядре могут быть вовлечены в процесс световой синхронизации [1].

Синаптическая пластичность может изменяться вследствие нарушения экспрессии часовых генов. Так, несколько исследований показали, что мутации часовых генов нарушают синаптическую пластичность, что влияет на формирование памяти и обучение. Например, у мышей с нокаутом *Per1* обнаружены дефекты долговременной потенциации (синаптического облегчения), зарегистрированные *in vivo*, и зависимость от гиппокампа долговременного пространственного обучения. Мыши с мутацией *Per2* демонстрируют аномальные дефекты долговременной потенциации в гиппокампе и дефицит следовой памяти. Мыши с мутацией *Cry1* и *Cry2* не способны запоминать ассоциации времени и места. У мышей с нокаутом *Per1* обнаружен дефицит производительности рабочей памяти, а у мутантов *Bmal1* выявлены нарушения в формировании кратковременной и долговременной памяти [4].

Циркадные изменения синаптической пластичности за пределами супрахиазматического ядра

Изменения синаптической пластичности в течение 24-часового цикла были обнаружены не только в центральных циркадных структурах, но и в различных контролируемых циркадными часами областях мозга [5-7]. Показано, что у костистых рыб в ленточных синапсах, находящихся в сетчатке и шишковидной железе, происходят изменения в количестве, размере, форме и характере распределения в зависимости от условий освещения. Структурные изменения, вызванные циклом свет/темнота, были описаны в сетчатке

крыс и мышей, но наибольшее количество данных было получено на мухах [1].

Циркадные изменения в синаптической морфологии описаны в коре и гиппокампе млекопитающих. В соматосенсорной коре мышей активность возбуждающих синапсов максимальна в светлую фазу, тогда как тормозные синапсы наиболее активны в темную фазу. При этом адrenaлэктомия у крыс полностью отменяет нормальную цикличность плотности шипиков дендритов в гиппокампе. Сходные результаты получены в коре головного мозга, когда секреция кортикостерона нарушается путем введения экзогенного кортикостерона или супрессора активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (дексаметазона) [3].

На синаптическую пластичность оказывает влияние мелатонин. Наномолярные концентрации мелатонина ингибируют долговременную потенциацию в гиппокампе грызунов *in vitro*, а у мышей с нокаутом мелатониновых рецепторов (MT1 и MT2) наблюдается повышение долговременной потенциации и улучшение двигательных и когнитивных функций. Известно, что рецепторы MT1 и MT2 ингибируют цАМФ-активируемую протеинкиназу в нейронах (фермент, необходимый для долговременной потенциации). Мелатонин также может напрямую связываться с кальций-зависимыми ферментами, участвующими в долговременной потенциации, включая кальмодулин и комплекс кальмодулин/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II. Более того, мелатонин может снижать возбудимость нейронов несколькими путями, включая ингибирование синтеза оксида азота и влияние на передачу сигналов рецепторов ГАМК и глутамата [3].

Синаптическая пластичность орексиновой системы

Количество нейронов, содержащих орексин, относительно невелико по сравнению с другими медиаторными системами в головном мозге. Однако орексиновые нейроны имеют входы от серотонинергических, глутаматергических, мускариновых, аденозиновых, ГАМКергических и катехоламинергических нейронов. Орексиновые нейроны играют заметную роль во многих физиологических функциях, включая возбуждение, аппетит, реакции вознаграждения, развитие аддиктивного поведения, стресс и панику, дыхательную и сердечно-сосудистую регуляцию, модуляцию

боли, регуляцию быстрого и медленного сна. Эти физиологические роли опосредуются орексинергической активностью в гипоталамических областях мозга. Кроме того, из гипоталамуса проекции орексиновых нейронов широко распределяются по всему мозгу, кроме мозжечка [8].

Орексиновая система включает три основных гена: ген-предшественник препроорексина (*HCRT*), который кодирует два нейропептида – орексин-А и орексин-В, и отдельного гена для каждого из рецепторов *OxR1* (*HCRT1*) и *OxR2* (*HCRT2*). Ген *HCRT* человека состоит из 131 аминокислоты и расположен на хромосоме 17q21.2. Последовательности на 83% эквивалентны у людей и крыс, у крыс и мышей полипептид идентичен на 95% [8]. Орексиновые рецепторы *Ox1R* и *Ox2R* представляют собой рецепторы, связанные с G-белком. *Ox1R* селективен в отношении орексина А, а *Ox2R* связывает орексин А и орексин В с одинаковой аффинностью [9]. Рецепторы орексина первого и второго типа имеют 64% сходства последовательностей у человека [10].

Орексиновые рецепторы выполняют различные функции, в то время как рецепторы *Ox1R* связаны с регуляцией мотивации, реакций вознаграждения и вегетативных функций, *Ox2R* тесно связаны с контролем сна и бодрствования [10]. Орексиновые рецепторы обнаружены в гипофизах (как в аденогипофизе, так и в нейрогипофизе) человека, крысы, свиньи, овцы, а также шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Уровень экспрессии регулируется гонадными стероидными гормонами и гонадотропин-рилизинг гормоном. Большинство орексинов, влияющих на гипофиз, вырабатывается в латеральном гипоталамусе. Совокупные данные свидетельствуют об участии орексинов в регуляции секреции лютеинизирующего гормона, гормона роста, пролактина, адренкортикотропного и тиреотропного гормонов клетками гипофиза, что указывает на влияние орексинов на функционирование эндокринных систем [9].

Передача сигналов через *Ox1R* также вовлечена в мотивационное поведение, связанное с наркотиками, алкоголем и поиском пищи. В исследованиях с использованием антагонистов *Ox1R* описаны их анксиолитические и антистрессовые свойства. Рецепторы *Ox2R* экспрессируются преимущественно в корковом слое VI, прилежащем ядре, ядрах шва, септальных ядрах, субталамических и паравентрикулярных ядрах таламуса, переднем претектальном ядре и многих ядрах гипоталамуса, включая туберомамми-

лярное, дорсомедиальное, паравентрикулярное и преаммилярное ядра. Исследования показывают, что потеря орексиновых нейронов и, как следствие, дефицит гипокретина/орексина связаны с нарколепсией 1 типа. У мышей с нокаутом *HCRTR1* наблюдается легкое нарушение сна, повышенная тревожность, депрессивное поведение и реакция испуга, а также сниженная двигательная активность и социальное взаимодействие.

Мыши, лишённые Oх2R, демонстрируют нарколептический фенотип, характеризующийся фрагментацией состояний сна/бодрствования и эпизодами, подобными катаплексии, в то время как мыши с нокаутом *HCRTR1* демонстрируют лишь мягкую фрагментацию циклов сна/бодрствования без каких-либо других явных признаков нарколептической симптоматики. Причастность потери орексиновых нейронов к этиологии нарколепсии у человека также указывает на их регуляторную функцию сна/бодрствования. В то время как экспрессия *HCRTR1*, по-видимому, снижена в мозге людей, страдающих нарколепсией, экспрессия *HCRTR2* остается высокой [4].

Синаптическая пластичность серотониновой системы

Двумя основными ядрами среднего мозга, обеспечивающими восходящие серотонинергические проекции, являются дорсальное и медианное ядра шва. Дорсальное ядро шва проецируется в кору головного мозга, миндалевидное тело, базальные отделы переднего мозга, таламус, преоптическую и другие гипоталамические области, голубое пятно и ретикулярную формацию моста [11]. В совокупности примерно 12 000 серотониновых нейронов из дорсального и медианного ядер шва у мышей (~0,015% всех нейронов ЦНС) иннервируют весь передний мозг и влияют на разнообразные физиологические и поведенческие функции (циркадные ритмы, поведение и настроение) [12].

В настоящее время принято считать, что мозг экспрессирует 7 типов 5-НТ-рецепторов (5-НТ₁₋₇), включающих в общей сложности 14 подтипов. Все подтипы 5-НТ рецепторов встречаются как в мозге, так и в периферических тканях, за исключением 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{2C} и 5-НТ₆ рецепторов, экспрессия которых за пределами ЦНС ограничена. Также известны множественные изоформы некоторых 5-НТ рецепторов (в частности 5-НТ_{2C}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ рецепторов), но функцио-

нальное значение этого разнообразия остается неясным [13].

Серотониновые нейроны дорсального ядра шва экспрессируют 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D} и, возможно, ауторецепторы 5-НТ₂. Другой рецептор, широко распространенный в дорсальном ядре, – это 5-НТ₇. Помимо дорсального ядра шва, высокие уровни мРНК и белка рецептора 5-НТ₇ присутствуют в таламусе, гиппокампе, лобной коре и гипоталамусе. Активация рецептора 5-НТ₇ увеличивает возбудимость экспрессирующего его нейрона. Значительный объем экспериментальных данных указывает на то, что рецептор 5-НТ₇ может быть вовлечен в этиологию психических заболеваний [14].

В геноме человека подтипы серотониновых рецепторов кодируются 17 генами, из которых 12 кодируют метаболитные 5-НТ рецепторы и 5 кодируют субъединицы ионотропных 5-НТ₃ рецепторов. Гены, кодирующие серотониновые рецепторы, демонстрируют многочисленные полиморфизмы в кодирующих и некодирующих областях, которые часто встречаются в человеческой популяции. Из исследований на животных ясно, что изменения экспрессии серотониновых рецепторов связаны с четкими изменениями в поведении. Более того, имеется много данных об ассоциации между конкретными полиморфизмами генов рецепторов 5-НТ и конкретными психическими расстройствами [13].

Все серотониновые рецепторы, включая 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1B} (которые могут быть пресинаптическими), расположены постсинаптически (т.е. экспрессируются не серотониновыми нейронами), при этом каждый подтип 5-НТ рецепторов имеет свой собственный отчетливый паттерн экспрессии. Рецепторы из одного семейства имеют различное распределение в ЦНС. Некоторые подтипы серотониновых рецепторов имеют высокие уровни экспрессии (5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2A}), тогда как другие гораздо менее распространены (5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{1F}, 5-НТ_{2B} и 5-НТ_{5A}). На макроуровне 5-НТ рецепторы широко распространены, при этом определенные области мозга имеют различные комплементы подтипов 5-НТ рецепторов: например, корковые и лимбические области – 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₆; базальные ганглии – 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₄, 5-НТ₆; мезолимбические пути – 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₄ рецепторы; гипоталамус (например, паравентрикулярное и дугообразное ядра) – 5-НТ_{2C}; супрахиазматическое ядро – 5-НТ₇; ядро тройничного не-

рва – 5-НТ_{1B/D/F}; дорсальный вагусный комплекс (охватывающий постремальную область и ядро одиночного пути, а также дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва) – 5-НТ₃ [13].

Функциональное значение различных типов серотониновых рецепторов

Функциональное значение рецепторов изучается благодаря применению агонистов и антагонистов конкретных типов рецепторов. Например, у ряда видов агонисты рецепторов 5-НТ_{1A} вызывают различные поведенческие и физиологические эффекты, включая изменение двигательной функции (особенно аспекты серотонинового синдрома), температуру тела и нейроэндокринную активность. Более того, существует множество данных, свидетельствующих о том, что агонисты 5-НТ_{1A}-рецепторов обладают антидепрессивными и анксиолитическими свойствами и влияют на ряд областей ЦНС, связанных с симптомами шизофрении. Мыши с нокаутом пресинаптического 5-НТ_{1A}-ауторецептора имеют фенотип высокой тревожности, тогда как мыши с нокаутом постсинаптического 5-НТ_{1A}-ауторецептора имеют депрессивноподобный фенотип. Интересно, что эти фенотипы воспроизводятся супрессией рецептора 5-НТ_{1A} в критический период раннего возраста, а не блокадой рецепторов 5-НТ_{1A} у взрослых мышей [15].

5-НТ_{2A}-рецепторы участвуют во множественных функциональных реакциях у животных, включая подергивания головой, вызванные агонистами 5-НТ₂, гипертермию и изменения в исследовательском поведении. Кроме того, многие данные свидетельствуют о том, что рецепторы 5-НТ_{2A} вовлечены в формирование галлюциногенных эффектов при приеме психоделических препаратов у людей [13]. Блокада 5НТ_{2A}-рецепторов проявляет терапевтический эффект при тревоге и депрессии. Считается, что эффекты антидепрессантов типа СИОЗС, используемых для лечения тревоги и депрессии, реализуются через рецепторы 5НТ_{2A} [16].

Мыши с нокаутом 5-НТ_{2B} проявляют дефицит социального взаимодействия, внимания, обучения и памяти, а также повышенную импульсивность и измененные модели сна. Нокаут 5-НТ_{2B} также связан с тяжелыми сердечными аномалиями и эмбриональной и постнатальной смертностью, что может привести к проблемам развития нервной системы у выживших животных [13].

С появлением селективных агонистов рецепторов 5-НТ_{2C} (например, CP-809101, лоркасерин) и антагонистов (например, SB242084), а также мышей с нокаутом 5-НТ_{2C} выяснилось, что функции рецепторов 5-НТ_{2C} связаны с компульсивным поведением (поиском наркотиков и пищи), центральным контролем энергетического гомеостаза, оральной дискинезии, бодрствованием и контролем судорожного порога. Связь между рецепторами 5-НТ_{2C} и поведением, связанным с едой и психостимулирующими препаратами, интенсивно исследуется [17]. Из исследований на грызунах ясно, что активация рецептора 5-НТ_{2C} связана с воздействием на ядра гипоталамуса, контролирующее пищевое насыщение и регулирующие энергетический баланс.

Помимо роли 5-НТ₃-рецепторов в контроле рвоты, 5-НТ₃-рецепторы связаны с многочисленными поведенческими эффектами – изменениями тревоги и обработки боли, чувствительности к наркотикам. Тем не менее, участие рецепторов 5-НТ₃ в некоторых из этих форм поведения подтверждается более поздними исследованиями мутантных мышей с измененной экспрессией рецепторов 5-НТ_{3A}. В частности, подтверждена роль рецепторов 5-НТ₃ в поведении, связанном с депрессией / тревожностью, обучением и памятью, а также в обработке боли в исследованиях трансгенных мышей с нокаутом или сверхэкспрессией рецептора 5-НТ_{3A} [18].

Выявлены усиливающие когнитивные функции и анксиолитические эффекты агонистов 5-НТ₄-рецепторов. Исследования мышей с нокаутом 5-НТ₄ указывают на роль рецепторов 5-НТ₄ в пищевом поведении. Агонисты 5-НТ₄-рецепторов вызывают быстрое антидепрессивное действие на животных моделях, и есть данные, что активация 5-НТ₄-рецепторов играет важную роль в действии СИОЗС. Также исследования показывают, что агонист 5-НТ₄-рецепторов RS17017 улучшает когнитивные функции у нечеловекообразных приматов [13].

Оба подтипа рецепторов 5-НТ_{5A} и 5-НТ_{5B} были обнаружены в ЦНС многих видов, но полноразмерный рецептор 5-НТ_{5B} не экспрессируется у людей. Мыши с нокаутом рецептора 5-НТ_{5A} демонстрируют повышенную исследовательскую активность без изменения уровня тревожности. Одно из исследований связывает функцию рецептора 5-НТ_{5A} с антидепрессивным действием. В исследованиях с нокаутом рецептора 5-НТ_{5A} было обнаружено, что активность рецепторов

5-HT_{5A} в интернейронах гиппокампа (зубчатая извилина) необходима для поведенческих эффектов длительного лечения СИОЗС [19].

Информация о когнитивных и поведенческих функциях рецептора 5-HT₆ была несколько неясной до открытия селективных лигандов рецептора 5-HT₆, однако изучение данных рецепторов осложняется их видовыми особенностями. Например, уровни экспрессии рецептора 5-HT₆ ниже у мышей по сравнению с крысами и людьми. Использование агонистов 5-HT₆ рецепторов (WAY181187 и WAY208466) и антагонистов LuAE58054 (идалопирдин), SB258585 и SB399885 у крыс выявило роль рецептора 5-HT₆ в ряде функций ЦНС, включая обучение и память, питание и аддиктивное поведение. В частности, есть данные о том, что антагонисты рецептора 5-HT₆ улучшают обучение и память [20].

Поведенческие и когнитивные функции рецептора 5-HT₇ выявлены благодаря исследованиям с селективными агонистами (AS-19, LP-211, E.-55888) и антагонистами (SB-258719, SB269970), а также изучению мышей с нокаутом рецептора 5-HT₇. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рецептор 5-HT₇ связан не только с контролем температуры, но и с широким спектром процессов в ЦНС, включая регуляцию циркадных ритмов, настроения, обучения, памяти, обработки боли. Мыши с нокаутом 5-HT₇ рецептора обнаруживают специфические нарушения в различных моделях пространственного обучения. Антагонисты SB-258719 и SB-269970 демонстрируют противосудорожные свойства на моделях эпилепсии грызунов, тогда как агонист AS-19 проявляет проконвульсивные свойства. Данные исследований на грызунах показывают, что блокада рецепторов 5-HT₇ или делеция гена, кодирующего рецептор 5-HT₇, подавляет быстрый сон, и аналогичные наблюдения были сделаны с использованием антагониста рецепторов 5-HT₇, JNJ-18038683 у здоровых людей-добровольцев. Однако ни фармакологическая блокада, ни генетический нокаут рецептора 5-HT₇ не влияли существенно на состояние сна-бодрствования. В соответствии со связью между 5-HT₇-рецепторами и регуляцией циркадных ритмов, как нокаут 5-HT₇-рецепторов, так и блокада 5-HT₇-рецепторов последовательно сообщают об антидепрессивном действии в ряде моделей на крысах и мышах, а также усиливают эффекты антидепрессантов [13]. Рецептор 5-HT₇ локализован в областях, участвующих в регуляции пове-

денческих состояний у крыс, включая пирамидные нейроны коры головного мозга, базальных отделов переднего мозга (медиальное септальное ядро, диагональная полоса Брока и *substantia innominata*), гиппокамп, передний таламус, гипоталамус (супрахиазматическое ядро, туберомамиллярное ядро) и ствол мозга (латеродорсальные и педункулопонтинные тегментальные ядра, дорсальное и медианное ядра шва, голубое пятно). По одним данным, 5-HT₇-рецепторы в дорсальном ядре шва не локализованы в серотонинергических нейронах и не выполняют функцию ауторецепторов [11]. Другие данные показывают, что рецептор 5-HT₇ является одним из нескольких подтипов рецепторов серотонина, которые экспрессируются в дорсальном ядре шва [14].

Экспрессия генов, кодирующих серотониновые рецепторы, изменяется при паразитарных заболеваниях, как это показано в опытах на мышах, зараженных *Toxoplasma gondii*. В опыте оценивались уровни экспрессии генов 5-HT_{2A} (*HTR2A*), 5-HT_{2C} (*HTR2C*), 5-HT₆ (*HTR6*), 5-HT₇ (*HTR7*) и интерлейкина 6 (IL-6) в головном мозге на 10-е, 20-е и 30-е сутки с момента заражения. Было выяснено, что уровни экспрессии генов рецепторов 5HT_{2A}, 5HT_{2C} и 5HT₆ увеличиваются в первые 10 дней параллельно с воспалительной реакцией и увеличением экспрессии IL-6. Через десять дней, хотя уровень экспрессии IL-6 увеличивается, экспрессия этих трех рецепторов начинает снижаться, и это продолжается до 30-го дня. Интересно, что уровни мРНК *HTR7* снижались на 10-й, 20-й и 30-й день в мозге инфицированных мышей по сравнению с уровнями экспрессии в контроле. Хотя на 30-й день наблюдалось небольшое повышение уровня экспрессии *HTR7*, однако уровень был ниже, чем в контрольной группе [14].

Известно и о других паразитарных заболеваниях, при которых изменяется функционирование серотонинергических систем мозга. Так, рыбка *Fundulus parvipinnis*, зараженная трематодой *Euhaplorchis californiensis*, поражающей мозг, более уязвима для нападения со стороны окончательных хозяев – птиц, а также проявляет зависящее от степени зараженности паразитами снижение передачи серотониновых сигналов [21].

Синаптическая пластичность адренергической системы мозга

Голубое пятно является основным источником норадреналина для всей центральной нервной

системы и считается основным узлом, который связывает префронтальную кору с другими областями мозга [22]. Норадренергические нейроны голубого пятна, как и серотонинергические нейроны дорсального ядра шва, активны во время бодрствования и снижают частоту возбуждения во время медленного сна и прекращают свою активность во время быстрого сна. Обнаружено, что истощение норадреналина вызывает подавление примерно 20% (16 из 95) известных генов, связанных с бодрствованием, в коре головного мозга, большинство из которых участвует в синаптической пластичности и клеточном ответе на стресс [23]. Голубое пятно играет важную роль в возбуждении, внимании, реакциях на стресс, эмоциональной памяти и контроле двигательных, сенсорных и вегетативных функций [24]. В головном мозге норадреналин может способствовать также модуляции боли, моторному контролю, энергетическому гомеостазу и контролю местного кровотока. Голубое пятно сильно поражается при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона [24]. Другие исследования показали, что истощение норадренергических нейронов голубого пятна, проецирующихся в гиппокамп и неокортекс у грызунов, влияет на долговременную потенциацию и синаптическую пластичность в этих областях мозга. В совокупности эти исследования показывают, что норадреналин, который высвобождается в гиппокамп из нейронов голубого пятна, играет роль в нейрогенезе гиппокампа и в памяти [25]. Кроме того, норадреналин может диффундировать во внеклеточную жидкость и влиять на нейроны, астроциты и мелкие кровеносные сосуды. Норадреналин активирует метаболизм гликогена и передачу сигналов кальция в астроцитах и способствует контролю местного кровотока на протяжении всего цикла сна-бодрствования. Адренергическая система голубого пятна также регулирует экспрессию воспалительных цитокинов и оксида азота в астроцитах и микроглии, что может иметь значение в механизмах потери дофаминовых нейронов при болезни Паркинсона.

Типы адренорецепторов в ЦНС и их роль

Адренорецепторы представляют собой трансмембранные рецепторы, которые обнаружены почти во всех периферических тканях и во многих популяциях нейронов центральной нервной системы. В головном мозге существует три основных типа адренорецепторов, которые явля-

ются членами семейства рецепторов, связанных с G-белками: α_1 , α_2 и β , с несколькими подтипами в каждом семействе [22]. Голубое пятно и, вероятно, другие норадренергические ядра оказывают мощное стимулирующее действие через активацию норадренергических β - и α_1 -рецепторов, расположенных во многих подкорковых структурах, включая область перегородки, медиальную преоптическую область и латеральный гипоталамус [26].

Считается, что α - и β -рецепторы являются в основном постсинаптическими, тогда как α_2 -рецепторы бывают как пре-, так и постсинаптическими. Распределение и взаимодействие вторичных мессенджеров этих подтипов рецепторов различаются внутри различных областей мозга и между ними. Например, в неокортексе β -рецепторы, по-видимому, более широко распределены по слоям и связаны с системой вторичных мессенджеров G_s /цАМФ, тогда как α_1 - и α_2 -рецепторы сконцентрированы в поверхностных слоях и связаны с фосфоинозитолом и системой G_1 /цАМФ соответственно. На данный момент благодаря молекулярно-биологическим и фармакологическим исследованиям выявлены различные подтипы каждого из β -, α_1 - и α_2 -рецепторов: три подтипа β -рецепторов (β_{1-3}), три подтипа α_1 - (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) и четыре подтипа α_2 -рецепторов (α_{2A-D}) [27].

Адренорецепторы обнаружены во многих областях мозга, включая кору, мозжечок, миндалевидное тело, гиппокамп, базальные ганглии, таламус и гипоталамус, куда проецируются нейроны из голубого пятна. Адренорецепторы расположены также на нейронах, выделяющих глутамат, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), дофамин, серотонин, гистамин и орексины, а также на глиальных и иммунных клетках. В дополнение к ауторегуляции пресинаптическими α_{2A} -, α_{2C} - и β_2 -, передача адренергических сигналов также регулируется другими медиаторами, такими как ГАМК (тормозной медиатор) и глутамат (возбуждающий). В совокупности это предполагает, что адренорецепторы играют роль в широком спектре функций мозга, таких как возбуждение, реакция на стресс, консолидация памяти, иммунный ответ, эндокринная функция, сон/бодрствование и регуляция болевой чувствительности [28]. Адренорецепторы кодируются генами *ADRA1A* (ранее обозначаемый как *ADRA1C*), *ADRA1B*, *ADRA1D*, *ADRA2A*, *ADRA2B*, *ADRA2C*, *ADRB1*, *ш* и *ADRB3* [29].

В голубом пятне α_1 -АР, по-видимому, регулируют различные виды активного поведения [30]. Имеются данные в моделях на животных и в исследованиях на людях, которые показывают, что α_1 -АР играют роль в синаптической пластичности, памяти и когнитивных функциях. Описана роль α_1 -АР в синаптической пластичности в различных областях мозга, таких как гиппокамп, неокортекс и префронтальная кора [25]. Норадреналин контролирует активность большинства пирамидных нейронов префронтальной коры через α_1 -адренорецепторы, прямо или косвенно через ГАМКергические интернейроны. Нейролептики могут модулировать активность префронтальной коры посредством блокады α_1 -АР [31].

Самые высокие уровни экспрессии мРНК α_{1A} -рецепторов были обнаружены в обонятельной луковице, задних обонятельных центрах (*tenia tecta*), преоптической области, неопределенной зоне (*zona incerta*), вентромедиальном гипоталамусе, латеральных сосцевидных ядрах, вентральной зубчатой извилине, грушевидной коре, медиальной и кортикальной миндалинах, крупноклеточных красных ядрах, ядрах моста, верхних и латеральных вестибулярных ядрах, ретикулярных ядрах ствола мозга и нескольких двигательных ядрах черепных нервов [32]. Длительная стимуляция α_{1A} -адренорецепторов усиливает синаптическую пластичность, когнитивные функции, настроение и продолжительность жизни у мышей [33].

Высокие уровни экспрессии мРНК α_{1A} -АР были обнаружены в областях обонятельной системы, нескольких ядрах гипоталамуса и областях ствола головного и спинного мозга, особенно в областях, связанных с двигательной функцией. Области, экспрессирующими умеренные уровни мРНК для этого рецептора, были перегородка, ядро ложа терминальной полоски, кора головного мозга, миндалевидное тело, мозжечок и шишковидная железа. Низкие уровни экспрессии были обнаружены в гиппокампе. Большинство ядер в базальных ганглиях и таламусе экспрессировали чрезвычайно низкие или неопределяемые уровни мРНК α_{1A} -АР. Высокая экспрессия мРНК α_{1B} -АР была отмечена в шишковидной железе, большинстве ядер таламуса, латеральном ядре миндалины и дорсальном и срединном ядрах шва. Умеренные уровни экспрессии были отмечены во всей коре головного мозга, а также в некоторых обонятельных, септальных и стволовых областях. Распределение мРНК альфа α_{1D} -АР наиболее дискрет-

но. Высокий уровень экспрессии наблюдается в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, ретикулярном таламическом ядре, областях миндалевидного тела, двигательных ядрах ствола головного мозга, нижнем оливковом комплексе и спинном мозге. Сравнение распределения мРНК α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -адренорецепторов указывает на уникальные функциональные роли каждого из этих рецепторов [34].

α_2 -адренорецепторы являются соматодендритными, а также расположены пресинаптически на аксонах нейронов голубого пятна и действуют как тормозные ауторецепторы. Помимо норадреналина, эти рецепторы могут ингибировать высвобождение дофамина, серотонина и других медиаторов [35]. Основным эффектом заключается в снижении базовой активности и повышении реакции нейронов-мишеней на новые синаптические стимулы. Усиливается синаптическая пластичность и долговременная потенция в неокортексе, гиппокампе, миндалевидном теле и мозжечке [24]. Активация как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторов может снижать высвобождение серотонина в ядрах шва. Относительно высокие уровни мРНК как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторов наблюдались внутри этих ядер. Имеются данные, что норадренергические волокна оказывают тоническое возбуждающее влияние на скорость спонтанной активации серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва *in vivo*. Соответственно, системное введение антагонистов α_1 -адренорецепторов подавляет возбуждение серотонинергических ядер шва и, следовательно, уменьшает высвобождение серотонина из терминалей в проекционных областях этих ядер. Наоборот, системная инъекция α_2 -антагонистов часто увеличивает возбуждение нейронов дорсального ядра шва [36].

В отличие от α_1 - и α_2 -адренорецепторов, относительно мало известно о функции β -рецепторов в ЦНС в контексте поведенческих функций. Ранее предполагалось, что β -АР в головном мозге опосредуют влияние норадреналина на бодрствование и быстрый сон [37]. Относительно высокая экспрессия β -АР (и α_1) наблюдается в сенсорной коре и, напротив, сенсорные области таламуса демонстрируют относительно низкий уровень экспрессии β -АР и, возможно, еще более низкую экспрессию α_1 - и α_2 -АР. В то время как α_1 -АР в основном являются возбуждающими, β -АР могут опосредовать как возбуждающие, так и тормозные постсинаптические эффекты [22].

В исследованиях сообщается о редкой мутации в гене β_1 -адренергического рецептора (*ADRB1*), обнаруженной у людей с естественным коротким сном. Внедрение человеческой мутации в мышей привело к фенотипу сна, подобному тому, который наблюдается у людей с естественным коротким сном. Высокий уровень β_1 -АР наблюдается в дорсальной области моста. Нейроны *ADRB1* активны во время быстрого сна и бодрствования. Активация этих нейронов может привести к бодрствованию, и на активность этих нейронов влияет мутация. Эти результаты подчеркивают важную роль β_1 -адренорецепторов в регуляции сна/бодрствования [37]. Норадреналин, действующий через β -АР, не только усиливает формирование памяти, но также оказывает сильное влияние на долговременную потенциацию в возбуждающих синапсах по всему гиппокампу [38]. Также нарушение передачи сигналов астроцитарных β_2 -адренорецепторов имеет место в некоторых неврологических расстройствах, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, печеночную энцефалопатию и ВИЧ-энцефалит [39].

Заключение

Изучение изменения синаптической пластичности и экспрессии синаптических генов в системах, управляющих циркадными ритмами и другими процессами (когнитивными и поведенческими), представляет научный интерес в аспекте факторов, нарушающих работу циркадной системы, особенно в контексте паразитарных заболеваний, поражающих центральную нервную систему. Исследования потенциальной роли паразитарных заболеваний в работе компонентов циркадной системы (серотонинергической, норадренергической, орексинергической и других систем) могут иметь медицинское значение в диагностике и лечении таких заболеваний, исходя из роли циркадной системы в организме человека и других млекопитающих.

Литература

1. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals / O. Bosler [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* 2015 Jul. Vol. 38. P. 50–64.
2. Circadian and Homeostatic Regulation of Structural Synaptic Plasticity in Hypocretin Neurons / L. Appelbaum [et al.] // *Neuron.* 2010 Oct. Vol. 68, N 1. P. 87–98.
3. Frank, M. G. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity / M. G. Frank // *Biology (Basel.)*. 2016 Jul. Vol. 5, N 3. P. 31.
4. Krzeptowski, W. Circadian Plasticity in the Brain of Insects and Rodents / W. Krzeptowski, G. Hess, E. Pyza // *Front. Neural Circuits.* 2018 May. Vol. 12. P. 32.
5. Ono, D. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice / D. Ono, K. Honma, S. Honma // *Sci. Rep.* 2015 Jul. Vol. 5. Art. 12310.
6. Differential localization of PER1 and PER2 in the brain master circadian clock / M. Riddle [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* 2017 Jun. Vol. 45, N 11. P. 1357–1367.
7. Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats / Y. Yamaguchi [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* 2016 Feb. Vol. 31, N 1. P. 108–111.
8. Machaalani, R. Effects of changes in energy homeostasis and exposure of noxious insults on the expression of orexin (hypocretin) and its receptors in the brain / R. Machaalani, N. J. Hunt, K. A. Waters // *Brain Res.* 2013 Aug. Vol. 1526. P. 102–122.
9. Kamiński, T. Expression of orexin receptors in the pituitary / T. Kamiński, N. Smolińska // *Vitam. Horm.* 2012. Vol. 89. P. 61–73.
10. Sun, Y. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases / Y. Sun, R. K. Tisdale, T. S. Kilduff // *Front. Neurol. Neurosci.* 2021. Vol. 45. P. 22–37.
11. Monti, J. M. The role of serotonin 5-HT7 receptor in regulating sleep and wakefulness / J. M. Monti, H. Jantos // *Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 25, N 3. P. 429–437.
12. Single-cell transcriptomes and whole-brain projections of serotonin neurons in the mouse dorsal and median raphe nuclei / J. Ren [et al.] // *Elife.* 2019 Oct. Vol. 8. Art. e49424.
13. Sharp, T. Central 5-HT receptors and their function; present and future / T. Sharp, N. M. Barnes // *Neuropharmacology.* 2020 Oct. Vol. 177. Art. 108155.
14. 5-HT7 receptor modulates GABAergic transmission in the rat dorsal raphe nucleus and controls cortical release of serotonin / M. Kusek [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* 2015 Aug. Vol. 9. P. 324.
15. Garcia-Garcia, A. L. P5-HT1A receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function / A. L. Garcia-Garcia, A. Newman-Tancredi, E. D. Leonardo // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014 Feb. Vol. 231, N 4. P. 623–636.
16. Atmaca, H. T. Expression of serotonin 2A, 2C, 6 and 7 receptor and IL-6 mRNA in experimental toxoplasmic encephalitis in mice / H. T. Atmaca // *Heliyon.* 2019 Nov. Vol. 5, N 11. Art. e02890.
17. Higgins, G. A. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Agonists for Addictive Disorders / G. A. Higgins, P. J. Fletcher // *ACS Chem. Neurosci.* 2015 Jul. Vol. 6, N 7. P. 1071–1088.
18. Berger, M. Serotonin System Gene Knockouts / M. Berger, L. H. Tecott // *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* / ed. B. L. Roth. New Jersey : Humana Press Inc., 2006. P. 537–575.
19. Emergence of 5-HT5A signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action / Y. Sagi [et al.] // *Mol. Psychiatry.* 2020. Vol. 25. P. 1191–1201.
20. De Jong, I. E. M. Antagonism of the 5-HT6 receptor – Preclinical rationale for the treatment of Alzheimer’s disease / I. E. M. de Jong, A. Mørk // *Neuropharmacology.*

- 2017 Oct. Vol. 125. P. 50–63.
21. Brain-encysting trematodes (*Euhaplorchis californiensis*) decrease raphe serotonergic activity in California killifish (*Fundulus parvipinnis*) / S. H. Helland-Riise [et al.] // *Biol. Open*. 2020 Jul. Vol. 9, N 7. Art. bio049551.
 22. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review / J. McBurney-Lin [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019 Oct. Vol. 105. P. 190–199.
 23. Cirelli, C. Locus Ceruleus Control of State-Dependent Gene Expression / C. Cirelli, G. Tononi // *J. Neurosci.* 2004 Jun. Vol. 24, N 23. P. 5410–5419.
 24. Benarroch, E. E. Locus coeruleus / E. E. Benarroch // *Cell. Tissue Res.* 2020 Jul. Vol. 373, N 1. P. 221–232.
 25. Bekdash, R. A. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease / R. A. Bekdash // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan. T. 22, N 3. Art. 1273.
 26. Berridge, C. W. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal / C. W. Berridge, B. E. Schmeichel, R. A. España // *Sleep. Med. Rev.* 2012 Apr. Vol. 16, N 2. P. 187–197.
 27. Berridge, C. W. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C. W. Berridge, B. D. Waterhouse // *Brain Res. Rev.* 2003 Apr. Vol. 42, N 1. P. 33–84.
 28. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review / V. Maletić [et al.] // *Front. Psychiatry.* 2017 Mar. Vol. 8. P. 42.
 29. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics / Y.-R. Liu [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2010 Feb. Vol. 10, N 1. P. 30–39.
 30. Marked behavioral activation from inhibitory stimulation of locus coeruleus α 1-adrenoceptors by a full agonist / E. A. Stone [et al.] // *Brain Res.* 2009 Sep. Vol. 1291. P. 21–31.
 31. Santana, N. Expression of α (1)-adrenergic receptors in rat prefrontal cortex: cellular co-localization with 5-HT(2A) receptors / N. Santana, G. Mengod, F. Artigas // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013 Jun. Vol. 16, N 5. P. 1139–1151.
 32. Domyancic, A. V. Distribution of α 1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization / A. V. Domyancic, D. A. Morilak // *J. Comp. Neurol.* 1997 Sep. Vol. 386, N 3. P. 358–378.
 33. Long-Term α 1A-Adrenergic Receptor Stimulation Improves Synaptic Plasticity, Cognitive Function, Mood, and Longevity / V. A. Doze [et al.] // *Mol. Pharmacol.* 2011 Oct. Vol. 80, N 4. P. 747–758.
 34. Distribution of α 1a-, α 1b- and α 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord / H. E. Day [et al.] // *J. Chem. Neuroanat.* 1997 Jul. Vol. 13, N 2. P. 115–139.
 35. Function of brain α 2B-adrenergic receptor characterized with subtype-selective α 2B antagonist and KO mice / L. Luhrs [et al.] // *Neuroscience.* 2016 Dec. Vol. 339. P. 608–621.
 36. Hopwood, S. E. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via α 1 and α 2A adrenoceptors / S. E. Hopwood, J. A. Stamford // *Neuropharmacology.* 2001 Sep. Vol. 41, N 4. P. 433–442.
 37. A Rare Mutation of β 1-Adrenergic Receptor Affects Sleep/Wake Behaviors / G. Shi [et al.] // *Neuron.* 2019 Sep. Vol. 103, N 6. P. 1044–1055.
 38. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus / T. J. O'Dell [et al.] // *Learn. Mem.* 2015 Aug. Vol. 22, N 9. P. 461–471.
 39. Astrocytic β 2-adrenergic receptors: From physiology to pathology / G. Laureys [et al.] // *Prog. Neurobiol.* 2010 Jul. Vol. 91, N 3. P. 189–199.

Поступила 27.04.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Bosler O, Girardet C, Franc J-L, Becquet D, François-Bellan A-M. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2015 Jul;38:50-64. doi: 10.1016/j.yfine.2015.02.001.
2. Appelbaum L, Wang G, Yokogawa T, Skariah GM, Smith SJ, Mourrain P, et al. Circadian and Homeostatic Regulation of Structural Synaptic Plasticity in Hypocretin Neurons. *Neuron.* 2010 Oct;68(1):87-98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.006.
3. Frank MG. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity. *Biology (Basel).* 2016 Jul;5(3):31. doi: 10.3390/biology5030031.
4. Krzeptowski W, Hess G, Pyza E. Circadian Plasticity in the Brain of Insects and Rodents. *Front Neural Circuits.* 2018 May;12:32. doi: 10.3389/fncir.2018.00032.
5. Ono D, Honma K, Honma S. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice. *Sci Rep.* 2015 Jul;5:12310. doi: 10.1038/srep12310.
6. Riddle M, Mezas E, Foley D, LeSauter J, Silver R. Differential localization of PER1 and PER2 in the brain master circadian clock. *Eur J Neurosci.* 2017 Jun;45(11):1357-67. doi: 10.1111/ejn.13441.
7. Yamaguchi Y, Okada K, Mizuno T, Ota T, Yamada H, Doi M, et al. Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats. *J Biol Rhythms.* 2016 Feb;31(1):108-11. doi: 10.1177/0748730415621412.
8. Machaalani R, Hunt NJ, Waters KA. Effects of changes in energy homeostasis and exposure of noxious insults on the expression of orexin (hypocretin) and its receptors in the brain. *Brain Res.* 2013 Aug;1526:102-22. doi: 10.1016/j.brainres.2013.06.035. Epub 2013 Jul 3.
9. Kamiński T, Smolińska N. Expression of orexin receptors in the pituitary. *Vitam Horm.* 2012;89:61-73. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00004-4.
10. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *Front Neurol Neurosci.* 2021;45:22-37. doi: 10.1159/000514963.
11. Monti JM, Jantos H. The role of serotonin 5-HT7 receptor in regulating sleep and wakefulness. *Rev Neurosci.* 2014;25(3):429-37. doi: 10.1515/revneuro-2014-0016.
12. Ren J, Isakova A, Friedmann D, Zeng J, Grutzner SM, Pun A, et al. Single-cell transcriptomes and whole-brain projections of serotonin neurons in the mouse dorsal and median raphe

- nuclei. *Elife*. 2019 Oct;8:e49424. doi: 10.7554/eLife.49424.
13. Sharp T, Barnes NM. Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*. 2020 Oct;177:108155. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155.
 14. Kusek M, Sowa J, Kamińska K, Gołmbiowska K, Tokarski K. 5-HT7 receptor modulates GABAergic transmission in the rat dorsal raphe nucleus and controls cortical release of serotonin. *Front Cell Neurosci*. 2015 Aug;9:324. doi: 10.3389/fncel.2015.00324.
 15. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. P5-HT1A receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Feb;231(4):623-36. doi: 10.1007/s00213-013-3389-x.
 16. Atmaca HT. Expression of serotonin 2A, 2C, 6 and 7 receptor and IL-6 mRNA in experimental toxoplasmic encephalitis in mice. *Heliyon*. 2019 Nov;5(11):e02890. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02890.
 17. Higgins GA, Fletcher PJ. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Agonists for Addictive Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Jul;6(7):1071-88. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00025.
 18. Berger M, Tecott LH. Serotonin System Gene Knockouts. In: Roth BL, ed. *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. New Jersey: Humana Press Inc; 2006. P. 537-75. doi:10.1007/978-1-59745-080-5_19
 19. Sagi Y, Medrihan L, George K, Barney M, McCabe KA, Greengard P. Emergence of 5-HT5A signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action. *Mol Psychiatry*. 2020;25:1191-201. doi: 10.1038/s41380-019-0379-3.
 20. De Jong IEM, Mørk A. Antagonism of the 5-HT6 receptor – Preclinical rationale for the treatment of Alzheimer’s disease. *Neuropharmacology*. 2017 Oct;125:50-63. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.010.
 21. Helland-Riise SH, Vindas MA, Johansen IB, Nadler LE, Weinersmith KL, Hechinger RF, et al. Brain-encysting trematodes (*Euhaplorchis californiensis*) decrease raphe serotonergic activity in California killifish (*Fundulus parvipinnis*). *Biol Open*. 2020 Jul;9(7):bio049551. doi: 10.1242/bio.049551.
 22. McBurney-Lin J, Lu J, Zuo Y, Yang H. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Oct;105:190-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.009.
 23. Cirelli C, Tononi G. Locus Coeruleus Control of State-Dependent Gene Expression. *J Neurosci*. 2004 Jun;24(23):5410-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0949-04.2004.
 24. Benarroch EE. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res*. 2018 Jul;373(1):221-32. doi: 10.1007/s00441-017-2649-1.
 25. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(3):1273. doi: 10.3390/ijms22031273.
 26. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev*. 2012 Apr;16(2):187-97. doi: 10.1016/j.smrv.2011.12.003.
 27. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev*. 2003 Apr;42(1):33-84. doi: 10.1016/s0165-0173(03)00143-7.
 28. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017 Mar;7:8:42. doi: 10.3389/fpsy.2017.00042.
 29. Liu Y-R, Loh E-W, Lan T-H, Chen S-F, Yu Y-H, Chang Y-H, et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):30-9. doi: 10.1038/tj.2009.55.
 30. Stone EA, Lin Y, Sarfraz Y, Quartermain D. Marked behavioral activation from inhibitory stimulation of locus coeruleus α 1-adrenoceptors by a full agonist. *Brain Res*. 2009 Sep;1291:21-31. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.049.
 31. Santana N, Mengod G, Artigas F. Expression of α (1)-adrenergic receptors in rat prefrontal cortex: cellular co-localization with 5-HT(2A) receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jun;16(5):1139-51. doi: 10.1017/S1461145712001083.
 32. Domyancic AV, Morilak DA. Distribution of α 1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. *J Comp Neurol*. 1997 Sep;386(3):358-78. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19970929)386:3<358::aid-cnc3>3.0.co;2-0.
 33. Doze VA, Papay RS, Goldenstein BL, Gupta MK, Collette KM, Nelson BW, et al. Long-Term α 1A-Adrenergic Receptor Stimulation Improves Synaptic Plasticity, Cognitive Function, Mood, and Longevity. *Mol Pharmacol*. 2011 Oct;80(4):747-58. doi: 10.1124/mol.111.073734.
 34. Day HE, Campeau S, Watson SJ, Akil H. Distribution of α 1a-, α 1b- and α 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*. 1997 Jul;13(2):115-39. doi: 10.1016/s0891-0618(97)00042-2.
 35. Luhrs L, Manlapaz C, Kedzie K, Rao S, Cabrera-Ghayouri S, Donello J, et al. Function of brain α 2B-adrenergic receptor characterized with subtype-selective α 2B antagonist and KO mice. *Neuroscience*. 2016 Dec;339:608-21. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.024.
 36. Hopwood SE, Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via α 1 and α 2A adrenoceptors. *Neuropharmacology*. 2001 Sep;41(4):433-42. doi: 10.1016/s0028-3908(01)00087-9.
 37. Shi G, Xing L, Wu D, Bhattacharyya BJ, Jones CR, McMahon T, et al. A Rare Mutation of β 1-Adrenergic Receptor Affects Sleep/Wake Behaviors. *Neuron*. 2019 Sep;103(6):1044-55. doi: 10.1016/j.neuron.2019.07.026.
 38. O'Dell TJ, Connor SA, Guglietta R, Nguyen PV. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem*. 2015 Aug;22(9):461-71. doi: 10.1101/lm.031088.113.
 39. Laureys G, Clinckers R, Gerlo S, Spooren A, Wilczak N, Kooijman R, et al. Astrocytic β 2-adrenergic receptors: From physiology to pathology. *Prog Neurobiol*. 2010 Jul;91(3):189-99. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.011.

Submitted 27.04.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

О.В. Белявский – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: beloleg89@gmail.com – Белявский Олег Викторович;

Е.С. Пашинская – к.б.н., доцент, начальник научно-образовательного центра «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований», Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

В.В. Поляржин – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.V. Bialiauski – postgraduate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E-mail: beloleg89@gmail.com – Aleg V. Bialiauski;

E.S. Pashinskaya – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Scientific and Educational Center "Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research", Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.V. Pabiarzhyn – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.21>

Метаболически здоровое ожирение: факторы, влияющие на стабильность и прогноз

В.М. Бондаренко¹, С.И. Пиманов¹, Е.В. Макаренко¹, Е.Ф. Бондаренко²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 21-32.

Metabolically healthy obesity: factors influencing stability and prognosis

V.M. Bondarenko¹, S.I. Pimanov¹, E.V. Makarenko¹, E.F. Bondarenko²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):21-32.

Резюме.

Ожирение традиционно считается значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Тем не менее, существуют значительные отличия между пациентами с ожирением по количеству сопутствующих метаболических нарушений и риску развития осложнений. Выяснение причины формирования разных фенотипов ожирения (метаболически здорового и нездорового) является целью многочисленных исследований. Установлено влияние генетических факторов и образа жизни пациентов с ожирением на клинические исходы. Вопрос о том, является ли метаболически здоровое ожирение (МЗО) доброкачественным состоянием, остается предметом продолжающихся дискуссий. Замечено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа у людей с МЗО выше, чем у метаболически здоровых субъектов с нормальной массой тела. Результаты мета-анализов и проспективных исследований показали, что со временем у значительной части пациентов с МЗО появляются заболевания, характерные для индивидуумов с метаболически нездоровым ожирением. По этой причине МЗО можно рассматривать как преходящий фенотип с трансформацией в метаболически нездоровый вариант с течением времени.

Ключевые слова: метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, кардиометаболический риск, висцеральная жировая ткань, генетические факторы, диета, кардиореспираторная выносливость.

Abstract.

Obesity has traditionally been considered as a significant risk factor for cardiovascular diseases and metabolic disorders. However, there are significant differences between obese patients in terms of the number of associated metabolic disorders and the risk of complications development. Finding out the reason for the formation of different obesity phenotypes (metabolically healthy and unhealthy) is the goal of numerous studies. The influence of genetic factors and lifestyle of obese patients on clinical outcomes has been established. The question of whether metabolically healthy obesity (MHO) is a benign condition remains a matter of ongoing debate. It has been observed that the risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in people with MHO is higher than that in metabolically healthy subjects with normal body weight. The results of meta-analyses and prospective studies have shown that over time, a significant proportion of patients with MHO develops diseases that are characteristic of individuals with metabolically unhealthy obesity. For this reason, MHO can be viewed as a transient phenotype with the transformation into a metabolically unhealthy variant with the lapse of time.

Keywords: metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cardiometabolic risk, visceral adipose tissue, genetic factors, diet, cardiorespiratory endurance.

Ожирение традиционно считается патологией с высокой вероятностью развития сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни пациентов [1]. В то же время, результаты клинических наблюдений показали, что у части субъектов с ожирением отсутствуют значимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболические нарушения. В связи этим появился термин – метаболически здоровое ожирение (МЗО) [2]. Активно изучаются факторы, влияющие на формирование различных фенотипов ожирения. Предметом дискуссий остается прогноз при МЗО. Проспективные исследования показали, что, несмотря на благоприятный метаболический профиль, вероятность развития коморбидной патологии у людей с МЗО выше, чем у метаболически здоровых субъектов с нормальным весом [3, 4]. Обсуждается также возможность сохранения метаболически здорового статуса при ожирении в течение всей жизни, однако результаты исследований неоднозначны.

Цель нашего обзора заключалась в анализе причин, влияющих на формирование метаболически здорового и нездорового ожирения, а также в оценке стабильности МЗО в течение жизни.

Генетические факторы ожирения и регионального распределения жира

Имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что формирование жировых депо в организме регулируется генетическими факторами. С. Bouchard с соавт. более 25 лет назад пришли к такому выводу на основе наблюдения за близнецами, заметив у них сходство адаптации к длительному перееданию и распределению жира [4].

Паттерны распределения жира варьируют в зависимости от этнических групп. Содержание висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у азиатов больше, а у африканцев меньше по сравнению с европейцами. Вероятно, по этой причине азиаты в большей степени склонны к возникновению сахарного диабета (СД) 2 типа даже при более низких показателях индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с европейцами [5]. Отличие между фенотипом МЗО и метаболически нездорового ожирения (МНО) может быть частично связано со специфическими генетическими признаками, модулирующими распределение жира в региональных жировых депо, которые обладают различными биологическими свойствами и функциями [4,

6]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) выявили набор локусов, несущих гены, возможно, контролирующих как распределение жира в организме, так и метаболический профиль ожирения (МЗО или МНО). На сегодняшний день установлено в общей сложности 14 генетических вариантов, которые сопряжены с более низким риском развития метаболических нарушений, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), СД 2 типа, и, как следствие, ССЗ вне зависимости от величины ИМТ [4].

Обнаружены множественные локусы, ассоциированные с ИМТ и распределением жировых отложений. В частности, были идентифицированы 97 локусов, связанных с ИМТ, среди которых ген FTO (fat mass and obesity associated), ген MC4R (melanocortin 4 receptor gene) и TMEM18 ген (transmembrane protein 18) показали самые сильные ассоциации [7]. Кроме того, выявлено несколько полиморфизмов в генах развития (включая TBX15, HOXC13, RSPO3 и CREB4), тесно связанных с распределением жировой ткани (ЖТ). Такие гены, как TBX15, не только проявляют дифференциальную экспрессию в различных жировых депо, но также коррелируют с ожирением [8].

В результате обследования 605 здоровых взрослых, 1087 здоровых подростков и 6013 пациентов с СД 2 типа из Гонконга установлено, что европейские аллели в пяти локусах, включая GNPDA2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO и KCTD15, были в значительной степени сопряжены с увеличенным ИМТ, ОТ и/или риском ожирения в китайской популяции [9].

Значимые ассоциации с ожирением были получены для 11 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) генома из следующих десяти локусов у участников из Японии: SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, MTCH2, BCDIN3D-FAIM2, SH2B1-ATP2A1, FTO, MC4R и KCTD15. Наиболее сильная связь наблюдалась у TMEM18 rs4854344. Ассоциация с СД 2 типа, включая поправку на ИМТ, была очень значима для локуса FTO у выходцев из Восточной Азии (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,09–1,18) с существенной межэтнической неоднородностью ($p=0,003$) [10].

Имеются ограниченные данные о генетической предрасположенности к МЗО. В проведенное в Китае исследование было включено 1213 детей в возрасте от 6 до 18 лет [11]. Цель исследо-

вания заключалась в оценке экологических и генетических факторов, влияющих на статус МЗО. Участники были классифицированы как МЗО или МНО на основании факторов резистентности к инсулину или кардиометаболического риска. Полученные результаты показали, что гены KCNQ1 - rs2237892 и KCNQ1 - rs2237897 были независимыми предикторами МЗО.

А. Berezina с соавт. [12] обследовали 503 жителя Санкт-Петербурга в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст $45,8 \pm 0,3$ лет) с абдоминальным ожирением без ССЗ, из которых 91,3% пациентов имели МНО и 8,7% – МЗО. Пациенты с МЗО были моложе, с меньшим ИМТ и окружностью талии (ОТ), а также отличались большей продолжительностью физических тренировок по сравнению с участниками, имеющими МНО ($p < 0,05$). Различий в распределение генотипов G19G, G19A и A19A гена лептина и генотипов G276G, G276T и T276T гена адипонектина между субъектами с МЗО и МНО не было отмечено. Генотип T45T гена адипонектина ассоциировался с увеличением риска метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением (отношение шансов (ОШ) 2,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–5,13).

Влияние факторов окружающей среды и образа жизни

Факторы окружающей среды, такие как диетические особенности, физическая активность, употребление алкоголя и курение играют немаловажную роль в развитии осложнений, связанных с ожирением. Чрезмерное потребление калорийной пищи в сочетании с низким уровнем физической активности и/или сидячим образом жизни способствует положительному энергетическому балансу и накоплению жира в организме [2].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что происхождение многих хронических заболеваний, включая ожирение, метаболический синдром (МС), ССЗ и СД 2 типа, фактически начинается в детстве [13, 14] и воздействие ряда факторов окружающей среды, включая питание в раннем возрасте, играет решающую роль в их возникновении [2].

Установлено, что наиболее тесно связанными с фенотипом МНО факторами являются ИМТ и возраст, за ними следуют наличие у пациентов гиперхолестеринемии, мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем и отсутствие физи-

ческих упражнений [15]. Имеются данные о том, что потребление определенных видов продуктов различается между группами субъектов с МЗО и МНО. МЗО было связано с более низким использованием сахара, подслащенных напитков, насыщенных жиров и более высоким потреблением цельных фруктов, цельного зерна и белка из растительных источников [16]. В то же время, есть основания полагать, что богатый углеводами рацион питания (хлеб, картофель и сладкие блюда) препятствует сохранению метаболически здорового статуса при ожирении [17].

Влияние здорового образа жизни и рационального питания на увеличение продолжительности жизни пациентов с ожирением подтверждается рядом исследований. Установлено, что умеренное потребление алкоголя, отказ от курения, 30 минут упражнений в день и ежедневное употребление пяти или более порций овощей и фруктов связано со значительным снижением смертности независимо от исходного ИМТ [3, 18]. Систематический обзор семи исследований позволил сделать вывод о том, что приверженность здоровому питанию может предотвратить переход от МЗО к метаболически нездоровому фенотипу ожирения и снизить риск ССЗ и смертности [19]. Поперечное исследование, выполненное в Австралии с участием 2415 взрослых испытуемых среднего возраста, показало, что переход на здоровое питание повышал на 16% вероятность сохранения метаболически здорового профиля (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,04–1,29) [20].

Средиземноморская диета неизменно ассоциируется с положительным влиянием на здоровье пациентов. Y.-M. Park с соавт. [21] исследовали связь между средиземноморской диетой, метаболическими фенотипами и риском смертности в репрезентативной популяции США с ожирением. Были проанализированы данные 1739 взрослых людей в возрасте от 20 до 88 лет в рамках проспективного когортного анализа. Участники были классифицированы как имеющие фенотип МЗО и фенотип МНО. У индивидуумов с МЗО отсутствовали метаболические нарушения или присутствовал 1 показатель из следующих: повышенный уровень в крови глюкозы, триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ), сниженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП), инсулинорезистентность и АГ. Пациенты с МНО имели два или более метаболических нарушения из перечисленных выше. В течение периода наблюдения (18,5 лет) у лиц

с МЗО и МНО было зарегистрировано соответственно 12,9% и 27,1% случаев смерти. Достижение высокой приверженности к средиземноморской диете снижало риск смерти от всех причин на 41% (относительный риск (ОР) 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94).

J.R. Ruiz и соавт. [22] изучили влияние 12-недельной диеты с ограничением калоража на кардиометаболический риск у женщин в пременопаузе в группе с МНО (n=53) и МЗО (n=25). Масса тела, ОТ и общая жировая масса значительно снизились в ответ на такое вмешательство как у женщин с МНО, так и у участниц с МЗО (p<0,001), в то время как уровень общего холестерина, ТГ и СРБ в крови достоверно снижались только у пациенток с МНО (p<0,001).

C.M. Phillips с соавт. [23] в когорте из 2047 мужчин и женщин среднего возраста провели сравнение диетических факторов и образа жизни между пациентами с МЗО и МНО, а также метаболически здоровыми и нездоровыми субъектами без ожирения. Калораж пищи, состав питательных макронутриентов, физическая активность, употребление алкоголя и курение были аналогичными у метаболически здоровых и нездоровых людей, независимо от ИМТ. Тем не менее, лучшая приверженность рекомендациям по здоровому питанию и более высокая физическая активность были у метаболически здоровых пациентов.

Снижение массы тела на 5-10% считается клинически значимым и может улучшить метаболическое здоровье у людей с ожирением [3]. P.M. Janiszewski и соавт. [24] оценивали влияние потери веса, вызванной физическими упражнениями или диетой, на кардиометаболический риск у 63 взрослых участников с МЗО и 43 – с МНО в течение 3-6 месяцев. Масса тела, ОТ, общее количество ЖТ и ВЖТ уменьшились у всех испытуемых (p<0,05). Положительное влияние уменьшения массы тела на чувствительность к инсулину наблюдалось у мужчин и женщин с МЗО и МНО (p<0,05), но было больше у лиц с МНО (p<0,05).

R.H. Liu с соавт. [25] исследовали влияние снижения веса на 5% у 392 человек с МЗО и МНО. Среди тех, кто добился целевого снижения массы тела, наблюдалось положительное влияние в отношении большинства факторов риска независимо от метаболического статуса здоровья. Это позволило предположить, что клинически значимая потеря веса полезна для снижения кардиометаболического риска у всех пациентов с ожирением.

D. Soll и соавт. [26] проанализировали данные 143 пациентов с избыточной массой тела/ожирением (ИМТ≥27 кг/м²) до и после 3-месячной программы снижения веса (≥8% потери массы тела), после 12-месячного периода рандомизированного исследования по поддержанию массы тела (n=121) и еще через 6 месяцев без вмешательства (n=112). Участники исследования были ретроспективно распределены в группы МЗО и МНО. Несмотря на схожую краткосрочную и долгосрочную потерю веса, через 3 месяца уменьшение инсулинорезистентности, вызванное снижением массы тела, было более выраженным в группе пациентов с МНО, чем у тех, кто имел МЗО. Через 21 месяц у субъектов с МЗО положительный эффект уже не наблюдался, а у индивидуумов с МНО сохранялся частично. Краткосрочные улучшения липидного профиля были одинаковыми в обеих группах, однако долгосрочные улучшения наблюдались только в группе пациентов с МНО.

Недостаточная физическая активность и плохая кардиореспираторная выносливость (cardiorespiratory fitness) являются общими чертами фенотипа МНО и способствуют повышенному кардиометаболическому риску. В свою очередь, более высокие уровни кардиореспираторной выносливости независимо связаны со здоровым метаболическим профилем и меньшим риском возникновения ССЗ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений [2]. Результаты мета-анализа, объединившего данные 15 исследований, установили, что кардиореспираторная выносливость, оцениваемая по максимальному потреблению кислорода во время упражнений, была выше у людей с МЗО, чем у пациентов с МНО [16].

F.V. Ortega с соавт. [27] оценивали физическую подготовку 43265 взрослых с избыточной массой тела при помощи теста максимальной физической нагрузки на беговой дорожке и установили, что метаболически здоровые, но страдающие ожирением участники имели лучшую физическую форму и более низкий риск смертности от всех причин, несмертельных и фатальных ССЗ, чем пациенты с МНО (p<0,001).

L.C. Dalleck с соавт. [28] наблюдали за 332 пациентами до и после контролируемой 14-недельной программы упражнений, предназначенной для снижения кардиометаболических факторов риска. Физические упражнения способствовали переходу 40% испытуемых из МНО в группу метаболически здоровых. При этом у пациентов

с МНО, которые выполняли более высокие объемы упражнений, значительно улучшилась физическая форма. Это позволило предположить, что физические упражнения могут быть эффективной моделью первичной профилактики ССЗ.

Уменьшение продолжительности и плохое качество сна оказывают неблагоприятное воздействие на метаболическую функцию и связаны с ожирением [16]. Было обнаружено различие между пациентами с МЗО и МНО в отношении качества сна (продолжительность, проблемы с засыпанием, чувство беспокойства и чрезмерная сонливость в течение дня) [4]. Проанализированы результаты популяционного исследования с участием 775 взрослых американцев среднего возраста, страдающих ожирением, где 19% обследованных соответствовали критериям МЗО. Состав диеты, оцененный как потребление определенных групп пищевых продуктов и макро/микронутриентов, а также уровень физической активности (время просмотра телевизора, малоподвижный образ жизни и уровни физической активности) были одинаковыми для здорового и нездорового фенотипов ожирения. Исключение составляла большая продолжительность сна у женщин с МЗО. Предполагается, что более короткая продолжительность сна может быть связана с ожирением через нейроэндокринные изменения, которые влияют на аппетит и способствуют положительному энергетическому балансу. Другие факторы, в том числе ИМТ, потребление энергии и социально-демографические характеристики, были сходными для фенотипов МЗО и МНО. Хотя показатели малоподвижного образа жизни статистически не отличались между группами с разными фенотипами ожирения, метаболически здоровые мужчины с ожирением сообщали о меньшем количестве часов просмотра телевизора, а метаболически здоровые женщины с ожирением указали на большую продолжительность физической активности, чем участницы с факторами риска. Средний возраст пациентов с МЗО был на 3 года меньше [29].

Стабильность метаболически здорового ожирения на протяжении всей жизни

МЗО первоначально рассматривалось как статичное состояние. Было высказано предположение, что фенотип МЗО начинается в детстве и сохраняется во взрослом возрасте [2]. F. Guo и W.T. Garvey [30] на основании прове-

денных в США проспективных исследований Atherosclerosis Risk in Communities Study с участием 14685 пациентов и Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (4990 человек) установили, что в течение 18,7 года наблюдения метаболический статус участников оставался относительно стабильным несмотря на увеличение ИМТ.

Тем не менее, прогностическая ценность МЗО активно обсуждается в связи с возможностью его постепенной трансформации в МНО [4]. Несмотря на то, что некоторые индивидуумы могут сохранять здоровый метаболический статус длительное время, становится очевидным, что МЗО носит преходящий характер, и с течением времени формируется метаболически нездоровый фенотип ожирения [3]. Почти у половины участников многоэтнического исследования атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA), которые изначально были определены как МЗО, развились метаболические нарушения в течение примерно 12-летнего периода наблюдения [31].

На основании проведенного в Китае исследования с участием 458246 человек и сроком наблюдения 10 лет было установлено, что пациенты с МЗО имеют высокий риск ССЗ, а метаболическое здоровье является преходящим состоянием [32].

Проспективное популяционное исследование, включающее 3038 участников в возрасте $49,9 \pm 9,9$ года, у которых не было МС и ССЗ на исходном уровне, продемонстрировало, что через 5,6 года и 10,9 года наблюдения значительная часть людей с МЗО потеряла свой статус и у них появились сердечно-сосудистые факторы риска [33].

В другом продольном исследовании (English Longitudinal Study of Ageing) осуществлялось наблюдение за 2422 мужчинами и женщинами в возрасте $63,3 \pm 7,7$ года. Ожирение определялось как $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. На основании уровня АД, хЛПВП, ТГ, гликированного гемоглобина и СРБ участники были классифицированы как «здоровые» (0 или 1 метаболическая аномалия) или «нездоровые» (≥ 2 метаболических аномалий). В течение 8-летнего наблюдения 44,5% лиц с МЗО стали метаболически нездоровым, при этом риск развития МНО не зависел от факторов образа жизни, включая физическую активность. Прогрессирование до нездорового состояния также было связано со значительным увеличением ОТ [34].

Динамическое наблюдение в течение 5,5-10,3 года за когортой из 4056 взрослых, проведенное

в Северо-Западной Аделаиде (Австралия), показало, что 33% пациентов с МЗО со временем стали метаболически нездоровыми. У остальных обследованных сохранялся стабильный статус МЗО, что ассоциировалось с благоприятными кардиометаболическими исходами. Устойчивое метаболическое здоровье у участников с ожирением было связано с возрастом до 40 лет и меньшей ОТ [35].

Есть основание полагать, что не само ожирение, а наличие сопутствующих метаболических нарушений способствует переходу МЗО в МНО. К. Dhana с соавт. продемонстрировали, что ожирение без метаболических нарушений не увеличивало риск ССЗ у пожилых людей. В противоположность этому, наличие МС было тесно связано с ССЗ независимо от ИМТ [36].

В общей сложности 916 субъектов с метаболически здоровым абдоминальным ожирением принимали участие в проспективном исследовании (Tehran Lipid and Glucose Study) в течение 10 лет. Для определения абдоминального ожирения использовались национальные пороговые значения ОТ. Метаболическое здоровье определялось как ≤ 1 компонента МС. В конце наблюдения у 42,1% участников с МЗО развился МС. При этом низкий уровень хЛПВП, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность на исходном уровне были значимыми предикторами изменения метаболического состояния здоровья [37].

В продольном популяционном исследовании по оценке кардиометаболических факторов риска среди американцев мексиканского происхождения и неиспаноязычных белых (San Antonio Heart Study) оценивалась стабильность МЗО. Длительность наблюдения составила 7,8 лет. На исходном уровне у 2368 участников не было ни МНО, ни СД 2 типа. МЗО определяли как ожирение с ≤ 1 метаболической аномалией, а МНО – как ожирение с ≥ 2 аномалиями. Результаты наблюдения позволили установить, что МЗО не является стабильным состоянием. Исследователи предположили, что определение уровня ТГ и хЛПВП может быть полезным для прогнозирования перехода от МЗО до МНО [38].

D. Elías-López с соавт. [39] осуществляли наблюдение за 5541 практически здоровым городским жителем Мексики в течение 3 лет. Отмечены более высокие показатели заболеваемости и риска возникновения СД 2 типа и АГ у пациентов с фенотипом МНО и метаболически нездоровых субъектов без ожирения по сравнению с теми, кто

имел МЗО. Исследователи обозначили несколько факторов, связанных с переходом к метаболически нездоровому фенотипу: более низкий социально-экономический статус, большее количество беременностей, ожирение в анамнезе до 18 лет, недостаточное потребление овощей, высокое содержание углеводов в пище, избыточное потребление подслащенных напитков и низкий уровень физической активности. Однако основным предиктором перехода было увеличение ВЖТ, в то же время, потеря ВЖТ $\geq 5\%$ была ассоциирована с реверсией метаболически нездорового фенотипа в метаболически здоровый (ОР 1,545; 95% ДИ 1,266–1,886). Напротив, факторы, препятствующие возврату от метаболически нездорового фенотипа к метаболически здоровому у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м², включали курение, употребление алкоголя и подслащенных напитков.

Значение висцерального ожирения как значимого фактора перехода от МЗО к метаболически нездоровому фенотипу подтверждается и результатами других исследований. Y.C. Hwang с соавт. установили, что за 10 лет наблюдения 64,7% пациента с МЗО трансформировались в МНО. Статистически значимые предикторы конверсии включали дислипидемию, выраженную инсулинорезистентность и большую площадь висцерального и подкожного абдоминального жира. При этом величина ПЖТ не была независимым фактором развития МНО [40].

В совокупности проведенные исследования показывают, что метаболическое здоровье не является стабильным состоянием, не зависит только от статуса ожирения и ухудшается с возрастом [2].

Клинические исходы метаболически здорового ожирения

Вопрос о том, является ли МЗО действительно доброкачественным состоянием, остается предметом продолжающихся дискуссий [3]. Результаты крупных эпидемиологических исследований и мета-анализов продемонстрировали, что пациенты с МЗО подвержены более высокому риску ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, СД 2 типа и смертности от всех причин по сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальной массой тела [2].

Существует точка зрения, что любой вариант ожирения не может считаться безопасным. G.M. Ninnaouho с соавт. [41] у 638 человек оценивали

связь фенотипа МЗО со смертностью в течение периода наблюдения 17,7 года и пришли к выводу, что пациенты с МЗО и МНО имеют повышенный риск смертности.

Исследование MONICA, проведенное в Северной Швеции в период с 1986 г. по 2009 г. с участием 8874 человек в возрасте от 25 до 64 лет, показало, что независимо от пола и возраста индивидуумы с избыточным весом и ожирением реже были метаболически здоровыми по сравнению с теми, кто имел нормальный вес [42].

Безусловно, наиболее значимым фактором неблагоприятных исходов для пациентов с ожирением может быть наличие у них метаболических нарушений. Вероятность возникновения СД 2 типа, ССЗ и смертности от всех причин ниже у субъектов с МЗО, чем у пациентов с МНО, но выше, чем у метаболически здоровых людей с нормальной массой тела. Риски неблагоприятных исходов при ожирении напрямую связаны с количеством и тяжестью метаболических нарушений [16].

В когортном исследовании с использованием данных третьего Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III), в котором оценивалась смертность от ССЗ и общая смертность у 12341 пациента в течение 7,8 лет установлено, что независимо от ИМТ все пациенты с МНО демонстрировали повышенный риск смертности [43].

Объединенные данные пяти крупных когортных исследований, в которых наблюдали за 54089 участниками в среднем в течение 13 лет, показали, что индивидуумы с общим и абдоминальным ожирением и отсутствием компонентов МС (за исключением ОТ) не имели повышенного риска смертности от всех причин. Однако наличие у пациента МЗО хотя бы одного показателя метаболических нарушений было связано с увеличением риска смертности (ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,32) [16, 44].

Благоприятный прогноз при МЗО вызывает сомнение в связи с полученными результатами ряда продольных исследований. Мета-анализ, в котором были объединены данные 22 проспективных исследований с участием 584799 человек, подтверждает положительную связь между метаболически здоровым фенотипом ожирения и риском сердечно-сосудистых событий (ОР 1,50; 95% ДИ 1,27–1,77; ОР 1,60; 95% ДИ 1,38–1,84) [45].

Проведенное R. Caleyachetty с соавт. [46] наблюдение за когортой из 3,5 миллиона человек в возрасте 18 лет и старше в течение 5,4 года показало, что пациенты с МЗО подвергаются более высокому риску возникновения ИБС (относительный риск (ОР) 1,49 95% ДИ 1,45–1,54), цереброваскулярных заболеваний (ОР 1,07; 95% ДИ 1,04–1,11) и сердечной недостаточности (ОР 1,96; 95% ДИ 1,86–2,06), чем метаболически здоровые люди с нормальным весом. При этом риск ССЗ у субъектов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением повышался с увеличением количества метаболических нарушений.

N. Eckel с соавт. [47] зафиксировали в исследовании Nurses' Health Study у 90 257 женщин в течение 2127391 человеко-лет наблюдения 6306 случаев ССЗ, в том числе 3304 случая инфаркта миокарда и 3080 инсультов. Риск ССЗ у женщин с МЗО был повышен по сравнению с метаболически здоровыми женщинами с нормальным весом (ОР 1,39; 95% ДИ 1,15–1,68). В то же время, риск ССЗ был значительно выше у женщин с метаболически нездоровым нормальным весом (ОР 2,43; 95% ДИ 2,19–2,68), избыточным весом (ОР 2,61; 95% ДИ 2,36–2,89) и ожирением (ОР 3,15; 95% ДИ 2,83–3,50). Авторы пришли к выводу, что даже если метаболическое здоровье поддерживается в течение длительного периода времени, ожирение остается фактором риска ССЗ. Наиболее высоким был риск у метаболически нездоровых женщин при любом ИМТ.

По результатам ретроспективной оценки 389321 человек в возрасте 45,6±14,5 года было установлено, что у четвертой части пациентов с МЗО был повышен риск фибрилляции предсердий [48].

МНО является известным фактором риска эректильной дисфункции. В то же время и МЗО не является доброкачественным состоянием. Продольные исследования показали, что у пациентов с МЗО возникает повреждение сосудов, вызывающее нарушение кровотока в половом члене, аналогичное тому, что обнаруживается у пациентов с ЭД [49].

Проведенное в Корее наблюдение за 514 866 пациентами позволило установить, что в группе МЗО и МНО риск развития рака почки был значительно выше, чем в группе метаболически здоровых людей без ожирения [50].

В то же время есть и другая точка зрения, свидетельствующая об отсутствии значимых сердечно-сосудистых рисков у пациентов с МЗО.

Наблюдение за 22303 метаболически здоровыми мужчинами и женщинами (средний возраст 54,1 года) с ожирением в течение 7 лет не выявило повышенного риска ССЗ и смертности от всех причин [3, 51]. Аналогичные данные получены в Кремонском популяционном исследовании (Италия) с участием 2074 представителей европеоидной расы среднего возраста. В отличие от пациентов с инсулинорезистентностью, страдающих ожирением, метаболически здоровые люди с ожирением в течение 15 лет не продемонстрировали повышенного риска смертности от всех причин [52].

Консенсусная конференция Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ)/Американского колледжа эндокринологов (АСЕ) по ожирению 2014 года была создана для формирования доказательной базы, которую можно было бы использовать для разработки комплексного плана по борьбе с ожирением. Ключевой задачей консенсуса была обозначена необходимость конкретизировать определение ожирения. Стало ясно, что диагноз, основанный исключительно на антропометрических показателях (например, ИМТ), не содержит информации, необходимой для согласованных действий медицинских работников и системы здравоохранения. Элементы для улучшения диагностики должны включать как антропометрический критерий, так и указание на степень негативного влияния увеличения веса на здоровье отдельных пациентов. Новый алгоритм диагностики ожирения включает в себя два компонента: (1) оценку массы тела, включая подтвержденные антропометрические данные с поправкой на этническую принадлежность, для выявления лиц с увеличенным содержанием ЖТ, подвергающей их риску; и (2) наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением [53].

Заключение

Остается не до конца решенным вопрос о возможности сохранения метаболического здоровья при ожирении в течение всей жизни. Результаты проспективных исследований дают основания считать МЗО преходящим состоянием с трансформацией в метаболически нездоровый фенотип. Предметом дискуссий остается вопрос о том, можно ли считать МЗО доброкачественным состоянием. Проведенные исследования показали, что частота сердечно-сосудистых собы-

тий и смертность у пациентов с МЗО ниже, чем у метаболически нездоровых людей, но выше при сравнении с метаболически здоровыми индивидуумами с нормальной массой тела. Очевидно, любой вариант ожирения потребует применения немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, разработка которых ведется в настоящее время.

Литература

- Beh, S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? / S. Beh // *Diabet Med.* 2019 May. Vol. 36. N 5. P. 539–545. doi: 10.1111/dme.13869.
- Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher // *Endocr Rev.* 2020 May. Vol. 41, N 3. bnaa004. doi: 10.1210/endo/bnaa004.
- Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications / C. M. Phillips // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017 Mar. Vol. 1391, N 1. P. 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230.
- Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini [et al.] // *Metabolism.* 2019 Mar. Vol. 92. P. 51–60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
- Sun, C. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries / C. Sun, P. Kovacs, E. Guiu-Jurado // *Genes (Basel).* 2021 May. Vol. 12, N 6. P. 841. doi: 10.3390/genes12060841.
- Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease / H. Yaghoobkar [et al.] // *Diabetes.* 2016 Aug. Vol. 65, N 8. P. 2448–2460. doi: 10.2337/db15-1671.
- Ген FTO как генетический фактор риска развития ожирения / Е. И. Гречухина [и др.] // *Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* 2019. Т. 57, № 2. Режим доступа: <https://universum.com/ru/med/archive/item/7108>. Дата доступа: 15.06.2023.
- The genetics of fat distribution / D. Schleinitz [et al.] // *Diabetologia.* 2014 Jul. vol. 57, N 7. P. 1276–1286. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.
- Implication of genetic variants near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with obesity and type 2 diabetes in 7705 Chinese / M. C. Y. Ng [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 May. Vol. 95, N 5. P. 2418–2425. doi: 10.1210/jc.2009-2077.
- Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals / F. Takeuchi [et al.] // *Diabetologia.* 2011 Jun. Vol. 54, N 6. P. 1350–1359. doi: 10.1007/s00125-011-2086-8.
- Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study / L. Li [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Apr. Vol. 101, N 4. P. 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760.
- Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals / A. Berezina [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Art. 548734. doi: 10.1155/2015/548734.
- Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and

- premature death / P. W. Franks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2010 Feb. Vol. 362, N 6. P. 485–493. doi: 10.1056/NEJMoa0904130.
14. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes / Y. Liang [et al.] // *Endocrine.* 2015 Sep. Vol. 50, N 1. P. 87–92. doi: 10.1007/s12020-015-0560-7.
 15. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study / A. Goday [et al.] // *BMC Public Health.* 2016 Apr. Vol. 16. P. 248. doi: 10.1186/s12889-016-2921-4.
 16. Smith, G. I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G. I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *J. Clin. Invest.* 2019 Oct. Vol. 129, N 10. P. 3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
 17. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un) healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study / S. N. Slagter [et al.] // *Nutr J.* 2018 Feb. Vol. 17, N 1. P. 18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0.
 18. Matheson, E. M. Healthy lifestyle habits and mortality in overweight and obese individuals / E. M. Matheson, D. E. King, C. J. Everett // *J. Am. Board. Fam. Med.* 2012 Jan-Feb. Vol. 25, N 1. P. 9–15. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110164.
 19. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review / D. L. S. Vilela [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Sep. Vol. 31, N 10. P. 2779–2791. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.007.
 20. Bell, L. K. The Relationship between Dietary Patterns and Metabolic Health in a Representative Sample of Adult Australians / L. K. Bell, S. Edwards, J. A. Grieger // *Nutrients.* 2015 Aug. Vol. 7, N 8. P. 6491–6505. doi: 10.3390/nu7085295.
 21. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes / Y. M. Park [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2016 Oct. Vol. 40, N 10. P. 1541–1549. doi: 10.1038/ijo.2016.114.
 22. Ruiz, J. R. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women / J. R. Ruiz, F. B. Ortega, I. Labayen // *Ann. Nutr. Metab.* 2013. Vol. 62, N 3. P. 223–230. doi: 10.1159/000345026.
 23. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors / C. M. Phillips [et al.] // *PLoS One.* 2013 Oct. Vol. 8, N 10. e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
 24. Janiszewski, P. M. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women / P. M. Janiszewski, R. Ross // *Diabetes Care.* 2010 Sep. Vol. 33, N 9. P. 1957–1959. doi: 10.2337/dc10-0547.
 25. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults / R. H. Liu [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2013 Aug. Vol. 21, N 8. P. 1533–1539. doi: 10.1002/oby.20219.
 26. Long-term impact of the metabolic status on weight loss-induced health benefits / D. Soll [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* 2022 Mar. Vol. 19, N 1. P. 25. doi: 10.1186/s12986-022-00660-w.
 27. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness / F. B. Ortega [et al.] // *Eur. Heart J.* 2013 Feb. Vol. 34, N 5. P. 389–397. doi: 10.1093/eurheartj/ehs174.
 28. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype / L. C. Dalleck [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014 Aug. Vol. 7. P. 369–380. doi: 10.2147/DMSO.S67441.
 29. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults / A. L. Hankinson [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar. Vol. 21, N 3. P. 637–643. doi: 10.1002/oby.20257.
 30. Guo, F. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults / F. Guo, W. T. Garvey // *Obesity (Silver Spring).* 2016 Feb. Vol. 24, N 2. P. 516–525. doi: 10.1002/oby.21344.
 31. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 May. Vol. 71, N 17. P. 1857–1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
 32. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study / M. Gao [et al.] // *PLoS Med.* 2020 Oct. Vol. 17, N 10. e1003351. doi: 10.1371/journal.pmed.1003351.
 33. Fingeret, M. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese / M. Fingeret, P. Marques-Vidal, P. Vollenweider // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018 Oct. Vol. 28, N 10. P. 1036–1044. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.011.
 34. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing / M. Hamer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2015 Nov. Vol. 173, N 5. P. 703–708. doi: 10.1530/EJE-15-0449.
 35. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study / S. L. Appleton [et al.] // *Diabetes Care.* 2013 Aug. Vol. 36, N 8. P. 2388–2394. doi: 10.2337/dc12-1971.
 36. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population / K. Dhana [et al.] // *PLoS One.* 2016 Apr. Vol. 11, N 4. e0154273. doi: 10.1371/journal.pone.0154273.
 37. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study / R. Eshtiaghi [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Mar. Vol. 39, N 3. P. 514–519. doi: 10.1038/ijo.2014.176.
 38. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype / I. Achilike [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Feb. Vol. 39, N 2. P. 228–234. doi: 10.1038/ijo.2014.113.
 39. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study / D. Elías-López [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* 2021 Apr. Vol. 21, N 1. P. 85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1.
 40. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype / Y. C. Hwang [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Sep. Vol. 39, N 9. P. 1365–1370. doi: 10.1038/ijo.2015.75.
 41. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? / G. M. Hinnouho [et al.] // *Diabetes Care.* 2013 Aug. Vol. 36, N 8. P. 2294–2300. doi: 10.2337/dc12-1654.
 42. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study / M. Benckert [et al.] // *BMC Obes.* 2015 Feb. Vol. 2. P. 7. doi: 10.1186/s40608-015-0040-x.
 43. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality / A. Zembic [et al.] // *JAMA Netw. Open.* 2021 May. Vol. 4, N 5. e218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505.
 44. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are

- not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women / J. L. Kuk [et al.] // *Clin. Obes.* 2018 Oct. Vol. 8, N 5. P. 305–312. doi: 10.1111/cob.12263.
45. Zheng, R. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis / R. Zheng, D. Zhou, Y. Zhu // *J. Epidemiol. Community Health.* 2016 Oct. Vol. 70, N 10. P. 1024–1031. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
 46. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women / R. Caleyachetty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Sep. Vol. 70, N 12. P. 1429–1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
 47. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / N. Eckel [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep. Vol. 6, N 9. P. 714–724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
 48. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study / H. J. Lee [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2017 Aug. Vol. 240. P. 221–227. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.103.
 49. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility / G. Rastrelli [et al.] // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2019 Sep. Vol. 14, N 5. P. 321–334. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827.
 50. Implications of metabolic health status and obesity on the risk of kidney cancer: A nationwide population-based cohort study / Y. K. Cho [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct. Vol. 13. Art. 976056. doi: 10.3389/fendo.2022.976056.
 51. Hamer, M. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality / M. Hamer, E. Stamatakis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Jul. Vol. 97, N 7. P. 2482–2488. doi: 10.1210/jc.2011-3475.
 52. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study / G. Calori [et al.] // *Diabetes Care.* 2011 Jan. Vol. 34, N 1. P. 210–215. doi: 10.2337/dc10-0665.
 53. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease / W. T. Garvey [et al.] // *Endocr. Pract.* 2014 Sep. Vol. 20, N 9. P. 977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.

Поступила 21.02.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Beh S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? *Diabet Med.* 2019 May;36(5):539-45. doi: 10.1111/dme.13869.
2. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
3. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):85-100. doi: 10.1111/nyas.13230.
4. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
5. Sun C, Kovacs P, Guiu-Jurado E. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries. *Genes (Basel).* 2021 May;12(6):841. doi: 10.3390/genes12060841.
6. Yaghoobkar H, Lotta LA, Tyrrell J, Smit RAJ, Jones SE, Donnelly L, et al. Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease. *Diabetes.* 2016 Aug;65(8):2448-60. doi: 10.2337/db15-1671.
7. Grechukhina EI, Grechukhina MI, Kyvyrzhik DS, Startsev VYu, Lebedeva EN. FTO gene as a genetic risk factor for obesity. *Universum: meditsina i farmakologiya: elektron nauchn zhurn.* 2019;57(2). Rezhim dostupa: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/7108>. Data dostupa: 15.06.2023.
8. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia.* 2014 Jul;57(7):1276-86. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.
9. Ng MCY, Tam CHT, So WY, Ho JSK, Chan AW, Lee HM, et al. Implication of genetic variants near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with obesity and type 2 diabetes in 7705 Chinese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2418-25. doi: 10.1210/jc.2009-2077.
10. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, et al. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1350-9. doi: 10.1007/s00125-011-2086-8.
11. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, Li M, et al. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1816-25. doi: 10.1210/jc.2015-3760.
12. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, Bazhenova E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals. *Biomed Res Int.* 2015;2015:548734. doi: 10.1155/2015/548734.
13. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010 Feb;362(6):485-93. doi: 10.1056/NEJMoa0904130.
14. Liang Y, Hou D, Zhao X, Wang L, Hu Y, Liu J, et al. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes. *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):87-92. doi: 10.1007/s12020-015-0560-7.
15. Goday A, Calvo E, Vázquez LA, Caveda E, Margallo T, Catalina-Romero C, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016 Apr;16:248. doi: 10.1186/s12889-016-2921-4.
16. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019 Oct;129(10):3978-89. doi: 10.1172/JCI129186.
17. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, et al. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018 Feb;17(1):18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0.

18. Matheson EM, King DE, Everett CJ. Healthy lifestyle habits and mortality in overweight and obese individuals. *J Am Board Fam Med.* 2012 Jan-Feb;25(1):9-15. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110164.
19. Vilela DLS, Fonseca PG, Pinto SL, Bressan J. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Sep;31(10):2779-91. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.007.
20. Bell LK, Edwards S, Grieger JA. The Relationship between Dietary Patterns and Metabolic Health in a Representative Sample of Adult Australians. *Nutrients.* 2015 Aug;7(8):6491-505. doi: 10.3390/nu7085295.
21. Park YM, Steck SE, Fung TT, Zhang J, Hazlett LJ, Han K, et al. Mediterranean diet and mortality risk in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese phenotypes. *Int J Obes (Lond).* 2016 Oct;40(10):1541-9. doi: 10.1038/ijo.2016.114.
22. Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(3):223-30. doi: 10.1159/000345026.
23. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013 Oct;8(10):e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
24. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):1957-9. doi: 10.2337/dc10-0547.
25. Liu RH, Wharton S, Sharma AM, Ardern CI, Kuk JL. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Aug;21(8):1533-9. doi: 10.1002/oby.20219.
26. Soll D, Gawron J, Pletsch-Borba L, Spranger J, Mai K. Long-term impact of the metabolic status on weight loss-induced health benefits. *Nutr Metab (Lond).* 2022 Mar;19(1):25. doi: 10.1186/s12986-022-00660-w.
27. Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(5):389-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs174.
28. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Aug;7:369-80. doi: 10.2147/DMSO.S67441.
29. Hankinson AL, Daviglius ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar;21(3):637-43. doi: 10.1002/oby.20257.
30. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Feb;24(2):516-25. doi: 10.1002/oby.21344.
31. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(17):1857-65. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
32. Gao M, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang R, et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study. *PLoS Med.* 2020 Oct;17(10):e1003351. doi: 10.1371/journal.pmed.1003351.
33. Fingeret M, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Incidence of type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia in metabolically healthy obese and non-obese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Oct;28(10):1036-44. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.011.
34. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol.* 2015 Nov;173(5):703-8. doi: 10.1530/EJE-15-0449.
35. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2388-94. doi: 10.2337/dc12-1971.
36. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EFC, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154273. doi: 10.1371/journal.pone.0154273.
37. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar;39(3):514-9. doi: 10.1038/ijo.2014.176.
38. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2015 Feb;39(2):228-34. doi: 10.1038/ijo.2014.113.
39. Elías-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R, Bautista IC, Del Razo Olvera F, Gómez-Velasco D, et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 28;21(1):85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1.
40. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2015 Sep;39(9):1365-70. doi: 10.1038/ijo.2015.75.
41. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2294-300. doi: 10.2337/dc12-1654.
42. Benckert M, Lilja M, Söderberg S, Eliasson M. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study. *BMC Obes.* 2015 Feb;2:7. doi: 10.1186/s40608-015-0040-x.
43. Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA Netw Open.* 2021 May;4(5):e218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505.
44. Kuk JL, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018 Oct;8(5):305-12. doi: 10.1111/

- cob.12263.
45. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
 46. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep;70(12):1429-37. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
 47. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):714-24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
 48. Lee HJ, Choi EK, Lee SH, Han KD, Rhee TM, Park CS, et al. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2017 Aug;240:221-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.103.
 49. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Sep;14(5):321-34. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827.
 50. Cho YK, Kim HS, Park JY, Lee WJ, Kim YJ, Jung CH. Implications of metabolic health status and obesity on the risk of kidney cancer: A nationwide population-based cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct;13:976056. doi: 10.3389/fendo.2022.976056.
 51. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2482-8. doi: 10.1210/jc.2011-3475.
 52. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):210-5. doi: 10.2337/dc10-0665.
 53. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014 Sep;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.

Submitted 21.02.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

V.M. Bondarenko – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
e-mail: bondarenko_v@tut.by – Bondarenko Владимир Михайлович;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Е.В. Макаренко – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Е.Ф. Bondarenko – врач-анестезиолог-реаниматолог, Витебская областная клиническая больница.

Information about authors:

V.M. Bondarenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
e-mail: bondarenko_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko;
S.I. Pimanov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
E.V. Makarenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
E.F. Bondarenko – anesthesiologist-resuscitator, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.33>

Одномоментное двустороннее тотальное эндопротезирование коленного сустава. Перспективы развития на современном этапе

Е.К. Ходьков¹, К.Б. Болобошко², В.П. Дейкало¹, Ю.В. Ходькова¹, С.Е. Украинец²,
Н.В. Мохначев², А.В. Галынский²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 33-42.

Simultaneous bilateral total knee replacement. Development prospects at the present stage

Y.K. Khadzkou¹, K.B. Balaboshka², V.P. Deikala¹, Y.V. Khadzкова¹, S.Y. Ukrainets²,
N.V. Makhnachou², A.V. Halynski²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):33-42.

Резюме.

Цель обзора – оценить современные, иногда диаметрально противоположные, взгляды на одномоментное двустороннее тотальное эндопротезирование у пациентов с остеоартритом коленных суставов, определить конкретные преимущества и возможные риски данного метода, а также возможности и условия его использования в специализированных ортопедо-травматологических отделениях Республики Беларусь.

Данная статья содержит обобщенную информацию об исследованиях, посвящённых одномоментному двустороннему тотальному эндопротезированию коленных суставов. Описаны основные преимущества, возможные осложнения, варианты техники практического применения данного метода, основные показания и противопоказания. Актуальность темы определяется высокой частотой остеоартрита с поражением обоих коленных суставов, что в традиционной практике требует двух последовательных хирургических вмешательств, выполняемых с интервалом от 3-х до 6 месяцев. Тем не менее, с учетом современного развития ортопедии, постоянного совершенствования техники анестезиологического обеспечения, пациентам, нуждающимся в эндопротезировании с обеих сторон, возможно выполнение одномоментного двустороннего тотального эндопротезирования коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, артропластика, эндопротезирование коленного сустава, периоперационное обеспечение.

Abstract.

The purpose of the given review is to assess modern, sometimes diametrically opposed, views on simultaneous bilateral total arthroplasty in patients with osteoarthritis of the knee joints, to determine the specific advantages and possible risks of this method, as well as the possibilities and conditions for its use in specialized orthopedic and traumatological departments of the Republic of Belarus. This article contains generalized information about studies on simultaneous bilateral total knee arthroplasty. The main advantages, possible complications, options for practical use of this method, basic indications and contraindications are described.

The relevance of the topic is determined by the high incidence of osteoarthritis with the damage to both knee joints, which in traditional practice requires two consecutive surgical interventions performed at intervals from 3 to 6 months. Nevertheless, taking into account the modern development of orthopedics, constant improvement of the technique of anesthesiological support, simultaneous bilateral total endoprosthesis of the knee joints can be performed in patients who are in need of endoprosthesis on both sides.

Keywords: osteoarthritis, arthroplasty, knee replacement, perioperative management.

Введение

Остеоартрит коленного сустава (КС) является наиболее распространённым типом среди диагностируемых остеоартритов и, как ожидается, с учётом старения общества, а также увеличения числа лиц, страдающих алиментарным ожирением, распространённость заболевания будет неуклонно расти. По данным различных источников, не менее чем у 13% женщин и 10% мужчин в возрасте 60 лет и старше выявляются симптомы остеоартрита коленных суставов, а среди лиц старше 70 лет частота диагностики заболевания достигает 40%. Частота встречаемости остеоартрита КС у женщин выше, чем у мужчин [1-3].

На сегодняшний день остеоартрит КС продолжает оставаться одной из наиболее частых причин снижения и потери трудоспособности у людей среднего и пожилого возраста вследствие развития выраженного болевого синдрома, нарушения мобильности, опороспособности и функции самообслуживания [4]. В случаях выраженного прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений в суставе, одним из основных методов повышения качества жизни пациентов данной группы общепризнанно считается тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭК) – хирургическое вмешательство, совершенствование и оптимизация которого является одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной ортопедии [5]. Ежегодно в мире, в том числе и в ортопедических клиниках Беларуси, наблюдается рост числа выполняемых артропластических операций данного вида [1, 6, 7].

Несмотря на постоянное улучшение конструкции имплантов, техники оперативного вмешательства, комплексных методов интраоперационного гемостаза и мультимодального обезболивания, многие аспекты ТЭК остаются не изученными в полной мере и требуют дальнейшего совершенствования и оптимизации [8]. По данным различных источников от 10% до 30% пациентов отмечают, что результат ТЭК не оправдал в полной мере их ожиданий. Пациенты могут быть не удовлетворены результатом ТЭК из-за плохого функционального результата, нестабильности сустава, ограничения движений, сохраняющегося болевого синдрома [9, 10]. В одном из крупнейших по количеству зарегистрированных пациентов исследований, посвященном оценке результатов ТЭК у 27372 человек, 19% опро-

шенных были либо недовольны, либо частично удовлетворены результатом операции [11]. P.N. Baker и соавт. провели анализ данных объединенного регистра Англии и Уэльса, включающего 22798 пациентов, из которых только 22% оценили результат операции как “отличный”, в то же время, значительное улучшение состояния коленного сустава после выполнения ТЭК отметили 71% пациентов [12]. Мета-анализ, выполненный L. Shan, включающий 19 исследований, оценивающих качество жизни пациентов после ТЭК, демонстрирует, что в течение 5 лет только 75% пациентов были довольны результатом операции [13]. В исследовании, проведенном R.V. Bourne, показано, что удовлетворенность снижением интенсивности болевого синдрома после ТЭК находилась в диапазоне от 72% до 86%, а функциональным результатом - от 70% до 84% в зависимости от повседневной активности пациента [13].

Высокий процент неудовлетворенности пациентов результатами лечения обуславливает актуальность дальнейших исследований и поиска новых путей комплексного решения проблем, связанных с улучшением исходов ТЭК.

Во многих случаях прогрессирующий остеоартрит КС носит двусторонний характер, что приводит к значительному ухудшению качества жизни и требует выполнения двух хирургических вмешательств. Современным подходом к оказанию хирургической помощи пациентам, нуждающимся в ТЭК с обеих сторон, является одномоментное двустороннее тотальное эндопротезирование коленного сустава (ОДТЭК).

Данное направление в ортопедии динамически развивается и является перспективным, т.к. позволяет достичь хороших клинико-функциональных результатов, значительно сократить сроки от начала лечения до достижения его конечного результата – восстановления или существенного улучшения функции опорно-двигательной системы, сократить экономические затраты. С учетом возрастающего количества пациентов в «листе ожидания», снижения объема выполняемых операций во всем мире вследствие эпидемиологической обстановки, связанной с COVID-19 инфекцией, данный подход к выполнению ТЭК особенно актуален на сегодняшний день. В то же время, одномоментное выполнение двух операций связано с повышением риска развития возможных осложнений, требует тщательного обследования и информирования пациента,

совершенствования методов периоперационного обеспечения, анестезиологического пособия, техники выполнения операции, слаженной работы хирургической бригады и комплекса реабилитационных мероприятий.

Преимущества и недостатки ОДТЭКС

Husted Н. и др. в своём исследовании установили, что, несмотря на большее время пребывания в стационаре и возросшее число необходимых гемотрансфузий, ОДТЭКС, по сравнению с этапным ТЭКС, приводит к лучшим результатам в плане выживаемости, удовлетворённости пациентов результатом операции, увеличения амплитуды движений в КС, уменьшения болевых ощущений, необходимости использования средств дополнительной опоры, возможности возвращения к работе и привычному образу жизни [15].

Данные исследования Bao N.R. с соавторами демонстрируют хорошие результаты у пациентов, перенёвших ОДТЭКС, выражающиеся в следующих показателях, сравниваемых до и после операции: снижение болевых ощущений по шкалам ВАШ и WOMAC, увеличение объёма движений и расстояния 6-минутной ходьбы в раннем послеоперационном периоде [16].

Об экономической эффективности ОДТЭКС в своём исследовании утверждает Susan M. Odum, который с соавторами рассчитал примерную стоимость проведения этапного ТЭКС и ОДТЭКС. Так, предполагаемая средняя стоимость (в долларах США на 2012 год) составила 43 401 доллар США для ОДТЭКС и 72 233 доллара США для этапного ТЭКС. На основе этих данных можно говорить о том, что выполнение ОДТЭКС с меньшими затратами и лучшими результатами в среднем является более экономически целесообразным, чем этапное ТЭКС [17].

Andrew B. Harris с соавторами отмечают, что ОДТЭКС в последнее время имеет тенденцию к увеличению частоты выполнения и в 30-дневный срок после операции не связано с дополнительным риском осложнений и даже, в свою очередь, снижает частоту послеоперационных гемотрансфузий [18]. Сравнивая ОДТЭКС с этапным ТЭКС, Vagsby с соавтором в своём исследовании выявили функциональные преимущества данного метода в увеличении объёма сгибания и увеличении показателя функции КС, при этом индекс KSS при межгрупповом сравнении статистически значимо не отличался [19]. В аналогич-

ном сравнительном проспективном исследовании Vini с соавторами не выявили статистически значимых различий по показателям смертности, частоте ревизий, частоте тромбоэмболических и инфекционных осложнений [20].

Однако одновременно с преимуществами ОДТЭКС в одних и тех же исследованиях авторы указывают и на существующие недостатки. Так, Memtsoudis, S. с соавторами в своей статье приводят следующие преимущества ОДТЭКС: сокращение периода реабилитации пациента, улучшение клинических результатов и более высокая удовлетворённость пациентов, снижение материальных затрат (расходы на пребывание в больнице, лабораторные тесты, медицинские консультации, медикаменты, физиотерапию). Однако эти же авторы отмечают наличие негативных факторов: повышенный риск кардиологических осложнений, увеличение риска легочных осложнений, включая тромбоэмболию, увеличение периоперационной смертности, потенциальное увеличение частоты раневой инфекции, увеличение количества гемотрансфузий, увеличение числа направлений в реабилитационные центры [21].

Ma T. и соавторы провели исследование, в которое было включено 36 пациентов с ОДТЭКС и 45 пациентов, которым было выполнено ТЭКС в два этапа. Средний срок оценки результатов составил 50 месяцев. Авторы отмечают очевидные преимущества ОДТЭКС, заключающиеся в однократном анестезиологическом пособии, сокращении общего периода реабилитации, а также отсутствие увеличения частоты каких-либо осложнений и периоперационной смертности по сравнению с этапным ТЭКС [22].

В исследовании Goyal T. и соавторов включено 460 пациентов, которые были разделены на 2 группы с одномоментным и двухэтапным двухсторонним ТЭКС. Кровопотеря в случае ОДТЭКС была большей, как и частота переливания донорской крови, что подчёркивает важность разработки и внедрения методов снижения периоперационной кровопотери. Функциональный результат был оценен через 6 месяцев после операции. Авторы не отмечают достоверных отличий в функциональном результате, объёме сгибания в КС. Авторы считают, что ОДТЭКС является методом выбора при выраженном двухстороннем остеоартрите КС у пациентов без серьёзной сопутствующей патологии [23].

В ряде работ авторами отмечается большой объём кровопотери как при одновременном вы-

полнении операции на обоих КС, так и последовательном ОДТЭКС. Однако, даже с учетом преимущества снижения риска переливания крови при поэтапном двухстороннем ТЭКС, приводятся данные, позволяющие предположить, что совокупная стоимость и продолжительность пребывания пациента в стационаре, вместе с удвоенным риском воздействия больничной среды и анестезиологического пособия, для тех, кто проходит поэтапное ТЭКС, преодолевают преимущество, заключающееся в необходимости меньшего количества переливаний крови [24-26].

Dong Fu с соавторами в своём систематическом обзоре, включающем 18 ретроспективных исследований, сравнивая ОДТЭКС с этапным двухсторонним ТЭКС пришли к выводу, что уровень летальности в течение первых 30 дней после операции, риск тромбоэмболии легочных артерий и частота гемотрансфузий при ОДТЭКС выше по сравнению с поэтапным ТЭКС. Однако летальность, в основном возникающая в результате тромбоэмболии, может быть снижена с помощью периоперационной антикоагулянтной терапии. Новые стратегии сократили частоту использования гемотрансфузий. В свою очередь ОДТЭКС имеет потенциальные преимущества в снижении риска инфицирования и ревизионных вмешательств, снижении суммарных затрат, сокращении времени анестезии и сокращении общего времени восстановления без увеличения частоты неврологических и сердечных осложнений. При строгом соблюдении мер активной профилактики периоперационных осложнений ОДТЭКС может быть подходящим вариантом для отдельных пациентов [27].

Одним из осложнений ОДТЭКС может стать синдром жировой эмболии. По данным Lee с соавторами при ретроспективном исследовании 2345 случаев ОДТЭКС у 4 пациентов, используя МРТ и модифицированные большие и малые критерии, был подтверждён синдром жировой эмболии, что составило 0,17% от общей выборки [28].

Bohm с соавторами, проанализировав исходы лечения 238373 пациентов после ТЭКС (одностороннее – 206 771, двухстороннее одномоментное – 6 349, двухстороннее этапное – 25 253), пришли к следующим результатам: пациентам после ОДТЭКС чаще проводилась гемотрансфузия (41% против 19%), пациенты меньше время проводили в стационаре (6 и 8 дней соответственно), чаще требовался перевод в реабилитационные

учреждения (46% против 9%), реже возникали инфекционные осложнения (0,5% против 0,9%), чем у пациентов после этапного двухстороннего ТЭКС. Однако пациенты имели более высокий риск развития коронарных осложнений в 90-дневный срок после операции (2,0% против 1,7%). У пациентов после ОДТЭКС был выше уровень внутрибольничной смертности в сравнении с пациентами после второй операции при этапном двухстороннем ТЭКС (0,16% против 0,06%), но их риски были схожими в сравнении с пациентами после одностороннего ТЭКС. Суммарная 3-летняя частота ревизионных вмешательств была наивысшей в группе одностороннего ТЭКС и одинаковой при ОДТЭКС и двухстороннем этапном ТЭКС [29].

По данным метаанализа Hussain, N. с соавторами пришли к выводу, что ОДТЭКС имеет значительно более высокий уровень смертности на сроках: 1 месяц, 3 месяца и 1 год после операции, но частота инфекций и осложнений по сравнению с поэтапным двухсторонним ТЭКС значительно не различается [30].

Bolognesi и соавторы, проанализировав случаи ОДТЭКС и этапного двухстороннего ТЭКС среди пациентов старше 65 лет в период с 2000 по 2009 год, говорят об увеличении частоты этапного двухстороннего ТЭКС. Среди пациентов после ОДТЭКС была выявлена более высокая частота 90-дневной летальности, развития тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда. Значимость различий распространялась также и на 180-дневный срок после операции. Частота инфекционных осложнений между двумя группами в течение года после операции не различалась. Также не было различий между группами по частоте ревизионных вмешательств и/или удаления протеза через 1 год и 5 лет [31].

Lindberg-Larsen с соавторами в своём общенациональном исследовании проанализировали уровень осложнений у пациентов после ОДТЭКС, этапного двухстороннего ТЭКС (в течение 0-6 месяцев), этапного двухстороннего ТЭКС (в течение 7-18 месяцев). В группе ОДТЭКС был нулевой уровень 90-дневной летальности, в других группах он составил 0,9% и 1,0% соответственно. Общая частота повторной госпитализации в 30-дневный срок после операции в группе ОДТЭКС составила 7%, в других группах 9% и 14% соответственно [32].

Hart с соавторами в своём исследовании пришли к выводу об отсутствии значительной

разницы частоты повторной госпитализации среди пациентов после ОДТЭКС и одностороннего ТЭКС. Однако отмечают более высокие шансы на возможность развития серьёзных осложнений у пациентов после ОДТЭКС [33].

Возможность использования ОДТЭКС как учебной модели

Gerard A. Sheridan с соавторами проанализировали 315 случаев ОДТЭКС, выполненных одной хирургической бригадой в одном учреждении с мая 2003 г. по ноябрь 2017 г., при которых на одной стороне (как правило левой) протезирование выполнял обучающий хирург, а на контрлатеральной стороне – обучаемый ассистент. Частота ревизионных вмешательств составила 1,9%. Показатели по шкалам Oxford Knee Score (OKS) и удовлетворенности пациентов не имели статистически значимых различий на стороне стажеров и обучающего хирурга. В итоге они пришли к выводу, что ОДТЭКС может успешно использоваться в качестве модели для обучения хирургов [34].

Периоперационное обеспечение

Возможности робот-ассистенции в своём рандомизированном проспективном исследовании представили Song E.K. с соавторами, проанализировавшие 30 случаев ОДТЭКС, при которых на одной стороне операция выполнялась с помощью робот-ассистенции, а на контрлатеральной стороне - по обычной методике. В результате рентгенологические критерии (механическая ось, корональный наклон бедренного компонента и сагиттальный наклон тибиального компонента) на стороне с робот-ассистенцией были значительно лучше. При оценке по постоперационным шкалам и амплитуде движений робот-ассистенция имела незначительные преимущества. Однако было отмечено увеличение времени робот-ассистированной операции (в среднем на 25 минут) и увеличение длины разреза, при этом послеоперационная кровопотеря была значительно меньшей. На основе полученных данных авторы пришли к выводу о благоприятном влиянии робот-ассистенции при протезировании КС [35].

Последствия применения жгута в своём проспективном исследовании изучили Kumar, N. с соавторами на основе 30 случаев ОДТЭКС, при которых операция на одной стороне проводилась

с использованием жгута, а на противоположной без него. Результаты оценивались по шкале ВАШ на 1-ые, 2-ые, 3-ие сутки, а также через 2 и 6 недель после операции. На 1-ые, 2-ые и 3-ие сутки болевые ощущения были статистически значимо ниже на конечности, оперированной без жгута. Через 2 и 6 недель достоверной разницы в болевых ощущениях выявлено не было [36].

Учитывая, что одномоментное двухстороннее ТЭКС характеризуется значительной травматичностью, особенно важным является применение мультимодального подхода к обезболиванию [37, 38]. Alghadir и соавторы в своем исследовании отмечают, что мультимодальный подход к обезболиванию в ходе периоперационного обеспечения позволяет достичь сопоставимых результатов в снижении интенсивности болевого синдрома и функциональном результате как при одностороннем ТЭКС, так и одномоментном двухстороннем [39].

Материалы и модели протезов, применяемые при данной методике

Результаты ОДТЭКС не зависят от материала и дизайна имплантов. Так, С. Нуі с соавторами изучили 40 пациентов после ОДТЭКС, которым устанавливался с одной стороны бедренный компонент из оксида циркония, а с противоположной стороны устанавливался кобальт-хромовый компонент. В итоге через пять дней, шесть недель и через один, два и пять лет после операции они не выявили существенных различий в клинических, субъективных и рентгенологических результатах между двумя видами имплантатов. Через пять лет после операции 38% пациентов предпочли кобальт-хромовый компонент, 18% предпочли компонент из оксида циркония ($p=0,02$) и 44% не имели предпочтений. Также не было выявлено никаких побочных эффектов, связанных с использованием бедренных компонентов из оксида циркония [40].

У.Н. Kim с соавторами сравнили исходы ОДТЭКС, изучив результаты лечения 107 пациенток, которым при ОДТЭКС с одной стороны устанавливался протез с сохранением ЗКС, а с контрлатеральной стороны устанавливался задне-стабилизированный протез. Результаты клинически оценивались в среднем на протяжении 7,4 года (от 7 до 7,6 года). В итоге они сделали вывод об отсутствии существенных различий между двумя группами пациентов [41].

Показания и противопоказания

На данный момент отсутствует единый подход к определению показаний и противопоказаний для выполнения ОДТЭКС.

По данным J. Pfeil с соавторами, ОДТЭКС имеет несколько более высокую смертность в сравнении с этапным протезированием. Также чаще возникает необходимость гемотрансфузий. Поэтому они рекомендуют данный метод только для пациентов 1 и 2 класса по ASA [42].

По данным Susan M. Odum с соавторами, ОДТЭКС имеет более высокую вероятность внутрибольничных осложнений по сравнению с односторонним ТЭКС. На вероятность внутрибольничных осложнений влияют такие факторы, как наличие сопутствующей патологии, раса (по сравнению с белыми, группы афроамериканцев и жителей островов Азиатско-Тихоокеанского региона имели значительно более высокую вероятность малых осложнений), пол (пациентки женского пола были менее склонны к внутрибольничным осложнениям, чем пациенты мужского пола), возраст (пациенты, которым на момент операции было менее шестидесяти пяти лет, имели значительно меньшую вероятность малых осложнений и смертности по сравнению с пациентами в возрасте семидесяти пяти лет и старше). Характерно, что на вероятность развития осложнений влияет общее количество выполненных хирургических вмешательств в конкретной больнице: при выполнении менее 850 операций в течение исследуемого периода наблюдалось увеличение частоты осложнений [43].

Консенсус специалистов, сравнивая ОДТЭКС с односторонним ТЭКС и этапным двусторонним ТЭКС, пришел к выводу, что ОДТЭКС связано с более высоким риском осложнений в сравнении с односторонним ТЭКС и этапным двусторонним ТЭКС. Эксперты также считают что для ОДТЭКС необходим более тщательный подбор пациентов и обсуждение индивидуальных рисков осложнений и смертности. Также эксперты пришли к выводу, что для ОДТЭКС имеются следующие противопоказания: наличие более 3 баллов по индексу сердечного риска по Lee, возраст старше 75 лет, III и выше класс по ASA, активная ИБС (положительный стресс-тест либо приступы стенокардии в анамнезе), снижение функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 50%), заболевания лёгких (легочная гипертензия умеренной степени и

выше, кислород-зависимые заболевания лёгких, астма, требующая перорального приема стероидов, ХОБЛ, ограничивающая физические нагрузки), патологическое ожирение (ИМТ более 40 кг/м²), почечная недостаточность (креатинин более 1,6 мг/дл), хронические заболевания печени (печёночная недостаточность и/или асцит, класс В и выше по Child), сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации, цереброваскулярные заболевания с наличием инсульта в анамнезе, серьёзные заболевания периферических сосудов, с выполненным стентированием сосудов нижних конечностей или их шунтированием.

По мнению экспертов, ОДТЭКС должно рассматриваться как вмешательство с высоким риском развития осложнений, требующее тщательного предоперационного обследования и должного интра- и постоперационного наблюдения. Эксперты обращают внимание на необходимость предоперационной оценки функции сердца, учитывая вероятность перенапряжения правых его отделов и легочной гипертензии после ОДТЭКС. Для интраоперационного ведения пациента эксперты рекомендуют индивидуальный подход к анестезии, при возможности дополнить стандартный мониторинг инвазивным измерением артериального давления. Необходимо применение ингибиторов фибринолиза для снижения кровопотери и решение вопроса о целесообразности применения пневможгута. После завершения операции на одной стороне необходима тщательная оценка состояния пациента, вплоть до принятия решения об отказе от одномоментного контрлатерального протезирования. Во время операции на контрлатеральной стороне необходим контроль за дренажом на первой стороне для принятия решений об инфузии и гемотрансфузии. Рационально применять компрессионную повязку на первой стороне для защиты хирургической раны и обеспечения гемостаза. Также в постоперационном периоде необходимо интенсивное наблюдение в течение первых суток после операции, включающее в себя кардио-респираторный мониторинг, лабораторное обследование, оценку функции органов, обезболивание, тромбопрофилактику, возможное проведение гемотрансфузий. Эксперты единодушны во мнении, что при возникновении конфликта между ортопедической необходимостью и медицинской адекватностью ОДТЭКС вопрос безопасности пациента должен превалировать над ортопедической необходимостью [44].

Ряд исследований также демонстрируют хорошие результаты одномоментного двусторонне-

го ТЭКС, однако авторы подчёркивают необходимость тщательного подбора пациента и важность дальнейшего изучения, разработки и совершенствования методов комплексного периоперационного обеспечения [21, 45, 46].

Заключение

Одномоментное двустороннее тотальное эндопротезирование является эффективным методом в лечении остеоартрита коленных суставов, позволяющим достичь как минимум сопоставимых результатов в сравнении с этапным эндопротезированием. Данный подход имеет как преимущества (сокращение периода реабилитации пациента, исключение второй операции, снижение экономических затрат), так и недостатки (повышенный риск осложнений), что требует индивидуального подхода и дальнейшей разработки чётких показаний и противопоказаний для выбора этой тактики лечения.

Литература

1. Состояние проблемы и перспективы развития эндопротезирования суставов в Республике Беларусь / А. В. Белецкий [и др.] // Журн. ГрГМУ. 2010. № 2. С. 94–96.
2. Springer, B. D. Management of the bariatric patient. What are the implications of obesity and total joint arthroplasty: the orthopedic surgeon's perspective? / B. D. Springer // J. Arthroplasty. 2019 Jul. Vol. 34, N 7. P. S30–S32.
3. White, C. C. Minimizing Blood Loss and Transfusions in Total Knee Arthroplasty / C. C. White, J. K. Eichinger, R. J. Friedman // J. Knee Surg. 2018. Vol. 31, N 7. P. 594–599.
4. Матвеев, Р. П. Актуальность проблемы остеоартроза коленного сустава с позиции врача-ортопеда (обзор литературы) / Р. П. Матвеев, С. В. Брагина // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. Медицина. 2014. № 4. С. 186–194.
5. The comparison of clinical features and quality of life after total knee replacement / J. Lee [et al.] // J. Phys. Ther. Sci. 2017 Jun. Vol. 29, N 6. P. 974–977.
6. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the united states from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // J. Bone Joint Sur. Am. 2007 Apr. Vol. 89, N 4. P. 780–785.
7. Болобошко, К. Б. Анализ ранних результатов тотального эндопротезирования коленного сустава / К. Б. Болобошко, Е. К. Ходьков // Вестн. ВГМУ. 2017. Т. 16, № 5. С. 75–83.
8. Zanasi, S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management / S. Zanasi // Eur. Orthop. Traumatol. 2019 Jul. Vol. 2, N 1/2. P. 21–31.
9. Canovas, F. Quality of life after total knee arthroplasty / F. Canovas, L. Dagneaux // Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2018 Feb. Vol. 104, N 1S. P. S41–S46.
10. Patient satisfaction after total knee replacement: a systematic review / C. A. Kahlenberg [et al.] // HSS J. 2018 Jul. Vol. 14, N 2. P. 192–201.
11. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden / O. Robertsson [et al.] // Acta Orthop. Scand. 2000 Jun. Vol. 71, N 3. P. 262–267.
12. Patient satisfaction with total knee replacement cannot be predicted from pre-operative variables alone: A cohort study from the National Joint Registry for England and Wales / P. N. Baker [et al.] // Bone Joint J. 2013 Oct. Vol. 95-B, N 10. P. 1359–1365.
13. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and meta-analysis / L. Shan [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2015 Jan. Vol. 97, N 2. P. 156–168.
14. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? / R. B. Bourne [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. 2010 Jan. Vol. 468, N 1. P. 57–63.
15. Fast-track surgery for bilateral total knee replacement // The Journal of Bone and Joint Surgery / H. Husted [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. 2011 Mar. Vol. 93, N 3. P. 351–356.
16. Bao, N. R. Early rehabilitation after simultaneously bilateral total knee arthroplasty / N. R. Bao, J. N. Zhao, L. W. Zhou // Zhongguo Gu Shang. 2011 Jun. Vol. 24, N 6. P. 448–450.
17. A cost-utility analysis comparing the cost-effectiveness of simultaneous and staged bilateral total knee arthroplasty / S. M. Odum [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2013 Jun. Vol. 95, N 16. P. 1441–1449.
18. Outpatient Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: Is it Safe? / A. B. Harris [et al.] // J. Arthroplasty. 2022 Apr. Vol. 37, N 4. P. 699–703.
19. Bagsby, D. Functional outcomes of simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty / D. Bagsby, J. L. Pierson // Orthopedics. 2015 Jan. Vol. 38, N 1. P. e43–e47.
20. Same-day versus staged bilateral total knee arthroplasty poses no increase in complications in 6672 primary procedures / S. A. Bini [et al.] // J. Arthroplasty. 2014 Apr. Vol. 29, N 4. P. 694–697.
21. Vulcano, E. Bilateral total knee arthroplasty guidelines: are we there yet? / E. Vulcano, S. Memtsoudis, A. G. Della Valle // J. Knee Surg. 2013 Aug. Vol. 26, N 4. P. 273–279.
22. Clinical outcomes and risks of single-stage bilateral unicompartmental knee arthroplasty via oxford phase III / T. Ma [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). 2015 Nov. Vol. 128, N 21. P. 2861–2865.
23. Simultaneous single-stage versus two-staged bilateral total knee arthroplasty: a prospective comparative study / T. Goyal [et al.] // Int. Orthop. 2020 Jul. Vol. 44, N 7. P. 1305–1310.
24. Perioperative comparison of blood loss and complications between simultaneous bilateral and unilateral total knee arthroplasty for knee osteoarthritis / Y. Qi [et al.] // Knee. 2017 Dec. Vol. 24, N 6. P. 1422–1427.
25. The efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss following simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a multicenter retrospective study / G. Cao [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. 2019 Jul. Vol. 20, N 1. P. 325.
26. Total knee arthroplasty: risk factors for allogeneic blood transfusions in the South Asian population / S. H. Mufarrih [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. 2017 Aug. Vol. 18, N 1. P. 359.
27. Comparison of clinical outcome between simultaneous-bilateral and staged-bilateral total knee arthroplasty: a systematic review of retrospective studies / D. Fu [et al.] // J. Arthroplasty. 2013 Aug. Vol. 28, N 7. P. 1141–1147.
28. Cerebral fat embolism syndrome after simultaneous bilateral

- total knee arthroplasty: a case series / S. C. Lee [et al.] // J. Arthroplasty. 2012 Mar. Vol. 27, N 3. P. 409–414.
29. Outcomes of unilateral and bilateral total knee arthroplasty in 238,373 patients / E. R. Bohm [et al.] // Acta Orthop. 2016 Jul. Vol. 87, suppl. 1. P. 24–30.
 30. Simultaneous versus staged bilateral total knee arthroplasty: a meta-analysis evaluating mortality, peri-operative complications and infection rates / N. Hussain [et al.] // HSS J. 2013 Feb. Vol. 9, N 1. P. 50–59.
 31. Simultaneous vs staged bilateral total knee arthroplasty among Medicare beneficiaries, 2000–2009 / M. P. Bolognesi [et al.] // J. Arthroplasty. 2013 Sep. Vol. 28, N 8, suppl. P. 87–91.
 32. Early morbidity after simultaneous and staged bilateral total knee arthroplasty / M. Lindberg-Larsen [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2015 Mar. Vol. 23, N 3. P. 831–837.
 33. Simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty: a comparison of 30-day readmission rates and major complications / A. Hart [et al.] // J. Arthroplasty. 2016 Jan. Vol. 31, N 1. P. 31–35.
 34. Sheridan, G. A. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty: similar outcomes for trainees and trainers / G. A. Sheridan, R. Moshkovitz, B. A. Masri // Bone Jt. Open. 2022 Jan. Vol. 3, N 1. P. 29–34.
 35. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty with robotic and conventional techniques: a prospective, randomized study / E. K. Song [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2011 Jul. Vol. 19, N 7. P. 1069–1076.
 36. Evaluation of pain in bilateral total knee replacement with and without tourniquet; a prospective randomized control trial / N. Kumar [et al.] // J. Clin. Orthop. Trauma. 2015 Jun. Vol. 6, N 2. P. 85–88.
 37. Bilateral total knee arthroplasty: simultaneous or staged? A systematic review and meta-analysis / L. Liu [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019 May. Vol. 98, N 22. e15931.
 38. Tsukada, S. Pain control after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized controlled trial comparing periarticular injection and epidural analgesia / S. Tsukada, M. Wakui, A. Hoshino // J. Bone Joint Surg. Am. 2015 Mar. Vol. 97, N 5. P. 367–373.
 39. Comparison of simultaneous bilateral versus unilateral total knee replacement on pain levels and functional recovery / A. H. Alghadir [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. 2020 Apr. Vol. 21, N 1. P. 246.
 40. Five-year comparison of oxidized zirconium and cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial / C. Hui [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2011 Apr. Vol. 93, N 7. P. 624–630.
 41. Comparison of the low contact stress and press fit condylar rotating-platform mobile-bearing prostheses in total knee arthroplasty: a prospective randomized study / Y. H. Kim [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2011 Jun. Vol. 93, N 11. P. 1001–1007.
 42. Pfeil, J. Bilateral endoprosthetic total hip or knee arthroplasty / J. Pfeil, P. Höhle, P. Rehbein // Deutsch. Ärztebl. Int. 2011 Jul. Vol. 108, N 27. P. 463–468.
 43. Odum, S. M. In-hospital complication rates and associated factors after simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty / S. M. Odum, B. D. Springer // J. Bone Joint Surg. Am. 2014 Jul. Vol. 96, N 13. P. 1058–1065.
 44. Consensus statement from the consensus conference on bilateral total knee arthroplasty group / S. G. Memtsoudis [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013 Aug. Vol. 471, N 8. P. 2649–2657.
 45. Optimizing intraoperative blood management for one-stage bilateral total knee arthroplasty / V. Soranoglou [et al.] // HSS J. 2018 Jul. Vol. 14, N 2. P. 202–210.
 46. Safety of one-stage bilateral total knee arthroplasty – one surgeon sequential vs. two surgeons simultaneous: a randomized controlled study / G. Uzer [et al.] // Int. Orthop. 2020 Oct. Vol. 44, N 10. P. 2009–2015.

Поступила 11.04.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Beletskiy AV, Lomat LN, Borisov AV, Mukhlya AM, Skakun PG, Vorobey EA. State of the Problem and Prospects for Development of Joint Endoprosthetics in the Republic of Belarus. Zhurn GrGMU. 2010;(2):94-6. (In Russ.)
2. Springer BD. Management of the bariatric patient. What are the implications of obesity and total joint arthroplasty: the orthopedic surgeon's perspective? J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7S):S30-2. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.021.
3. White CC, Eichinger JK, Friedman RJ. Minimizing Blood Loss and Transfusions in Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg 2018; 31(07):594-9. doi: 10.1055/s-0038-1648223.
4. Matveev RP, Bragina SV. Relevance of the problem of osteoarthritis of the knee joint from the perspective of an orthopedic surgeon (literature review). Vestn Sankt-Peterburgskogo Un-ta Meditsina. 2014;(4):186-94. (In Russ.)
5. Lee J, Kim JH, Jung EJ, Lee BH. The comparison of clinical features and quality of life after total knee replacement. J Phys Ther Sci. 2017 Jun;29(6):974-7. doi: 10.1589/jpts.29.974.
6. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the united states from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222.
7. Boloboshko KB, Khodkov EK. Analysis of Early Outcomes of Total Knee Arthroplasty. Vestn VGMU. 2017;16(5):75-83. (In Russ.)
8. Zanası S. Innovations in total knee replacement: new trends in operative treatment and changes in peri-operative management. Eur Orthop Traumatol. 2011 Jul;2(1-2):21-31. doi: 10.1007/s12570-011-0066-6.
9. Canovas F, Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplast. Orthop Traumatol Surg Res. 2018 Feb;104(1S):S41-6. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017.
10. Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, McLawhorn AS, Cross MB, Cornell CN, Padgett DE. Patient satisfaction after total knee replacement: a systematic review / C. A. Kahlenberg [et al.], HSS J. 2018 Jul;14(2):192-201. doi: 10.1007/s11420-018-9614-8.
11. Robertsson O, Dunbar M, Pehrsson T, Knutson K, Lidgren L. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden. Acta Orthop Scand. 2000 Jun;71(3):262-7. doi: 10.1080/000164700317411852.

12. Baker PN, Rushton S, Jameson SS, Reed M, Gregg P, Deehan DJ. Patient satisfaction with total knee replacement cannot be predicted from pre-operative variables alone: A cohort study from the National Joint Registry for England and Wales. *Bone Joint J.* 2013 Oct;95-B(10):1359-65. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.32281.
13. Shan L, Shan B, Suzuki A, Nough F, Saxena A. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Jan;97(2):156-68. doi: 10.2106/JBJS.M.00372.
14. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KDJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
15. Husted H, Troelsen A, Otte KS, Kristensen BB, Holm G, Kehlet H. Fast-track surgery for bilateral total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Mar;93(3):351-6. doi: 10.1302/0301-620X.93B3.25296.
16. Bao NR, Zhao JN, Zhou LW. Early rehabilitation after simultaneously bilateral total knee arthroplasty. *Zhongguo Gu Shang.* 2011 Jun;24(6):448-50.
17. Odum SM, Troyer JL, Kelly MP, Dedini RD, Bozic KJ. A cost-utility analysis comparing the cost-effectiveness of simultaneous and staged bilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Aug;95(16):1441-9. doi: 10.2106/JBJS.L.00373.
18. Harris AB, Wang KY, Mo K, Gu A, Rao SS, Thakkar SC. Outpatient Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: Is it Safe? *J Arthroplasty.* 2022 Apr;37(4):699-703. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.012.
19. Bagsby D, Pierson JL. Functional outcomes of simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2015 Jan;38(1):e43-7. doi: 10.3928/01477447-20150105-59.
20. Bini SA, Khatod M, Inacio MCS, Paxton EW. Same-day versus staged bilateral total knee arthroplasty poses no increase in complications in 6672 primary procedures. *J Arthroplasty.* 2014 Apr;29(4):694-7. doi: 10.1016/j.arth.2012.09.009.
21. Vulcano E, Memtsoudis S, Della Valle AG. Bilateral total knee arthroplasty guidelines: are we there yet? *J Knee Surg.* 2013 Aug;26(4):273-9. doi: 10.1055/s-0032-1329721.
22. Ma T, Tu YH, Xue HM, Wen T, Cai MW. Clinical outcomes and risks of single-stage bilateral unicompartmental knee arthroplasty via oxford phase III. *Chin Med J (Engl).* 2015 Nov;128(21):2861-5. doi: 10.4103/0366-6999.168042.
23. Goyal T, Azam Q, Syed A, Paul S. Simultaneous single-stage versus two-staged bilateral total knee arthroplasty: a prospective comparative study. *Int Orthop.* 2020 Jul;44(7):1305-10. doi: 10.1007/s00264-020-04642-6.
24. Qi Y, Tie K, Wang H, Pan Z, Zhao X, Chen H, et al. Perioperative comparison of blood loss and complications between simultaneous bilateral and unilateral total knee arthroplasty for knee osteoarthritis. *Knee.* 2017 Dec;24(6):1422-7. doi: 10.1016/j.knee.2017.06.008.
25. Cao G, Chen G, Huang Q, Huang Z, Alexander PG, Lin H, et al. The efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss following simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a multicenter retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Jul;20(1):325. doi: 10.1186/s12891-019-2692-z.
26. Mufarrih SH, Qureshi NQ, Ali A, Malik AT, Naim H, Noordin S. Total knee arthroplasty: risk factors for allogeneic blood transfusions in the South Asian population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Aug;18(1):359. doi: 10.1186/s12891-017-1728-5.
27. Fu D, Li G, Chen K, Zeng H, Zhang X, Cai Z. Comparison of clinical outcome between simultaneous-bilateral and staged-bilateral total knee arthroplasty: a systematic review of retrospective studies. *J Arthroplasty.* 2013 Aug;28(7):1141-7. doi: 10.1016/j.arth.2012.09.023.
28. Lee SC, Yoon JY, Nam CH, Kim TK, Jung KA, Lee DW. Cerebral fat embolism syndrome after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a case series. *J Arthroplasty.* 2012 Mar;27(3):409-14. doi: 10.1016/j.arth.2011.06.013.
29. Bohm ER, Molodianovitch K, Dragan A, Zhu N, Webster G, Masri B, et al. Outcomes of unilateral and bilateral total knee arthroplasty in 238,373 patients. *Acta Orthop.* 2016 Jul;87(Suppl 1):24-30. doi: 10.1080/17453674.2016.1181817.
30. Hussain N, Chien T, Hussain F, Bookwala A, Simunovic N, Shetty V, et al. Simultaneous versus staged bilateral total knee arthroplasty: a meta-analysis evaluating mortality, perioperative complications and infection rates. *HSS J.* 2013 Feb;9(1):50-9. doi: 10.1007/s11420-012-9315-7.
31. Bolognesi MP, Watters TS, Attarian DE, Wellman SS, Setoguchi S. Simultaneous vs staged bilateral total knee arthroplasty among Medicare beneficiaries, 2000–2009. *J Arthroplasty.* 2013 Sep;28(8 Suppl):87-91. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.039.
32. Lindberg-Larsen M, Jørgensen CC, Husted H, Kehlet H. Early morbidity after simultaneous and staged bilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Mar;23(3):831-7. doi: 10.1007/s00167-014-2880-1.
33. Hart A, Antoniou J, Brin YS, Huk OL, Zukor DJ, Bergeron SG. Simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty: a comparison of 30-day readmission rates and major complications. *J Arthroplasty.* 2016 Jan;31(1):31-5. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.031.
34. Sheridan GA, Moshkovitz R, Masri BA. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty: similar outcomes for trainees and trainers. *Bone Jt Open.* 2022 Jan;3(1):29-34. doi: 10.1302/2633-1462.31.BJO-2021-0186.R1.
35. Song EK, Seon JK, Park SJ, Jung WB, Park HW, Lee GW. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty with robotic and conventional techniques: a prospective, randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Jul;19(7):1069-76. doi: 10.1007/s00167-011-1400-9.
36. Kumar N, Yadav C, Singh S, Kumar A, Vaithlingam A, Yadav S. Evaluation of pain in bilateral total knee replacement with and without tourniquet; a prospective randomized control trial. *J Clin Orthop Trauma.* 2015 Jun;6(2):85-8. doi: 10.1016/j.jcot.2015.01.095.
37. Liu L, Liu H, Zhang H, Song J, Zhang L. Bilateral total knee arthroplasty: simultaneous or staged? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(22):e15931. doi: 10.1097/MD.00000000000015931.
38. Tsukada S, Wakui M, Hoshino A. Pain control after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized controlled trial comparing periarticular injection and epidural analgesia. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Mar;97(5):367-73. doi: 10.2106/JBJS.N.00373.
39. Alghadir AH, Iqbal ZA, Anwer S, Anwar D. Comparison of simultaneous bilateral versus unilateral total knee replacement on pain levels and functional recovery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Apr;21(1):246. doi: 10.1186/s12891-020-03269-3.
40. Hui C, Salmon L, Maeno S, Roe J, Walsh W, Pinczewski

- L. Five-year comparison of oxidized zirconium and cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Apr;93(7):624-30. doi: 10.2106/JBJS.I.01753.
41. Kim YH, Kim JS, Park JW, Joo JH. Comparison of the low contact stress and press fit condylar rotating-platform mobile-bearing prostheses in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Jun;93(11):1001-7. doi: 10.2106/JBJS.J.00445.
42. Pfeil J, Höhle P, Rehbein P. Bilateral endoprosthetic total hip or knee arthroplasty. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Jul;108(27):463-8. doi: 10.3238/arztebl.2011.0463.
43. Odum SM, Springer BD. In-hospital complication rates and associated factors after simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Jul;96(13):1058-65. doi: 10.2106/JBJS.M.00065.
44. Memtsoudis SG, Hargett M, Russell LA, Parvizi J, Cats-Baril WL, Stundner O, et al. Consensus statement from the consensus conference on bilateral total knee arthroplasty group. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Aug;471(8):2649-57. doi: 10.1007/s11999-013-2976-9.
45. Soranoglou V, Poultsides LA, Triantafyllopoulos GK, De Martino I, Memtsoudis SG, Sculco TP. Optimizing intraoperative blood management for one-stage bilateral total knee arthroplasty. *HSS J.* 2018 Jul;14(2):202-10. doi: 10.1007/s11420-017-9590-4.
46. Uzer G, Aliyev O, Yıldız F, Güngören N, Elmalı N, Tuncay İ. Safety of one-stage bilateral total knee arthroplasty – one surgeon sequential vs. two surgeons simultaneous: a randomized controlled study. *Int Orthop.* 2020 Oct;44(10):2009-15. doi: 10.1007/s00264-020-04704-9.

Submitted 11.04.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

Е.К. Ходьков – к.м.н., старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>,

e-mail: khadzkou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович;

К.Б. Болобошко – к.м.н., доц., врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №1, Витебская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;

В.П. Дейкало – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ю.В. Ходькова – старший преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-1567-3499>;

С.Е. Украинец – заведующий травматолого-ортопедическим отделением №1, Витебская областная клиническая больница;

Н.В. Мохначев – зав. травматолого-ортопедическим отделением №2, Витебская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0009-8079-2549>;

А.В. Галынский – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №1, Витебская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0003-3246-6692>.

Information about authors:

Y.K. Khadzkou – Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>,

e-mail: khadzkou@gmail.com – Yauheni K. Khadzkou;

K.B. Balaboshka – Candidate of Medical Sciences, associate professor, traumatologist-orthopedist of the traumatology and orthopedic department No.1, Vitebsk Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;

V.P. Deikala – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

Y.V. Khadzokova – senior lecturer of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0009-0005-1567-3499>;

S.Y. Ukrainets – head of the traumatology and orthopedic department No.1, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

N.V. Makhnachou – head of the traumatology and orthopedic department No.2, Vitebsk Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0009-8079-2549>;

A.V. Halynski – traumatologist-orthopedist of the traumatology and orthopedic department No.1, Vitebsk Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0003-3246-6692>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.43>

Опыт лечения лимфовенозной недостаточности, осложненной трофической язвой, при наличии тяжелой сопутствующей патологии

О.С. Дубровская¹, А.А. Лызигов², М.А. Войнов³

¹ЗАО «Центр Флебологии», г. Калининград, Российская Федерация

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 43-50.

Experience in the treatment of lymphovenous insufficiency complicated by a trophic ulcer in the presence of severe concomitant pathology

O.S. Dubrovskaya¹, A.A. Lyzikov², M.A. Voynov³

¹Center of Phlebology, Kaliningrad, Russian Federation

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2023;22(4):43-50.

Резюме.

Цель исследования – оценить эффективность различных подходов к лечению осложненной лимфовенозной недостаточности и скорость заживления трофических язв у пациентов с различными системными заболеваниями в стадии компенсации.

Материал и методы. Проанализированы медицинские карты пациентов, проходивших лечение в отделении лимфологии и хронической венозной недостаточности (ХВН) «Центра Флебологии» г. Калининграда, Российская Федерация, за период 2018-2021 гг.

Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет SPSS 20.0 для Windows.

Результаты. Были выделены 2 группы пациентов: основная группа и группа сравнения. После проведенного лечения у пациентов группы сравнения в 73,3% (22 пациента) наблюдалось полное заживление трофической язвы, в 13,3% (4 пациента) – пациенты не смогли продолжить лечения, по причинам, не связанным с основным заболеванием, в 6,67% (2 пациента) – получили хирургическое лечение, в 6,67% (2 пациента) – направлены в стационар на пересадку кожного лоскута. У пациентов основной группы в 87,5% (21 пациент) наблюдалось полное заживление трофической язвы, в 4,12% (1 пациент) с облитерирующим заболеванием нижних конечностей и у 4,12% (1 пациент) с облитерирующим заболеванием и диабетической ангиопатией развилась стадия декомпенсации, и язва стала увеличиваться в размерах, 1 пациент с сахарным диабетом в стадии компенсации (4,12%) направлен на пересадку кожного лоскута.

Заключение. Наличие сопутствующей патологии приводит к замедлению заживления трофических язв. При достаточной компенсации сопутствующей патологии трофическая язва заживает.

Ключевые слова: трофическая язва, хроническая лимфовенозная недостаточность, раневые покрытия, компрессионный трикотаж, медицинское изделие circaid.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of various approaches to the treatment of complicated lymphovenous insufficiency and the rate of healing of trophic ulcers in patients with various systemic diseases in the compensation stage.

Material and methods. The medical records of patients treated at the department of lymphology and chronic venous insufficiency (CVI) of the Center of Phlebology in Kaliningrad, Russian Federation, during the period from 2018 to 2021 were analyzed.

Statistical package SPSS 20.0 for Windows was used to automate the statistical processing of data.

Results. Two groups of patients were distinguished: the main group and the comparison group. After the given treatment, in patients of the comparison group, 73.3% (22 persons) had complete healing of the trophic ulcer, 13.3% (4 subjects) could not continue treatment, for reasons not related to their underlying disease, 6.67% (2 patients) received surgical treatment, 6.67% (2 patients) were sent to the hospital for skin flap transplantation. In patients of the main group – in 87.5% (21 persons) complete healing of the trophic ulcer was observed, in 4.12% (1 patient) with obliterating disease of the lower extremities and in 4.12% (1 patient) with obliterating disease and diabetic angiopathy the stage of decompensation developed, and the ulcer began to increase in size, 1 patient with diabetes mellitus in the compensation stage (4.12%) was referred for skin flap transplantation.

Conclusions. The healing time of trophic ulcers in patients with systemic concomitant pathology increases by 1.5 ± 2.3 months on an average, compared with the control group of patients without severe concomitant diseases. However, with sufficient compensation of concomitant pathology, the trophic ulcer heals.

Keywords: trophic ulcer, chronic lymphovenous insufficiency, wound dressings, medical compression stockings, circaid medical device.

Введение

По разным данным, в России субкомпенсированной формой венозной и лимфовенозной недостаточности страдает порядка 5-5,5 млн человек, из них открытая трофическая язва развивается у 1,5 млн человек [4]. Хроническая венозная недостаточность развивается в результате клапанной недостаточности в системе поверхностных или глубоких вен, возникновением венозной гипертензии и, как следствие, развитие патологических рефлюксов. С течением времени происходит вовлечение лимфатической системы. При декомпенсации венозного кровообращения и работы лимфатической систем у пациентов, не проходивших лечение, развивается лимфовенозная недостаточность, увеличивается риск развития трофических язв нижних конечностей. Трофические язвы значительно ухудшают качество жизни, приводят к потере трудоспособности, а в некоторых случаях и к инвалидизации пациентов. Чаще всего трофические язвы развиваются у лиц старческого и пожилого возраста. Ежегодный прирост в популяции старше лет составляет 3,5 случая на 1000 населения, после 65 лет частота встречаемости возрастает в 3-4 раза и достигает порядка 6% [1-6]. В данной возрастной категории пациентов достаточно часто встречается сопутствующая соматическая патология, которая осложняет течение ХЛВН и трофической язвы, приводит к быстрому прогрессированию и усложняет ее лечение.

Цель исследования – оценить эффективность различных подходов к лечению осложненной лимфовенозной недостаточности и скорость заживления трофических язв у пациентов с различными системными заболеваниями в стадии компенсации.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 54 пациентов, страдающих трофическими язвами голени. Пациенты проходили амбулаторное лечение в клинике «Центр Флебологии» г. Калининграда (III степень венозной недостаточности, С6 по классификации CEAP). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Основная группа – 24 пациента (44,4%) с трофическими язвами и наличием тяжелой сопутствующей патологии. Группа сравнения – 30 пациентов (55,6%) с трофическими язвами, без выраженных сопутствующих заболеваний. Группа пациентов с сопутствующей патологией, из них 7 мужчин (29,12%), 17 женщин (70,83%). Группа сравнения включала 14 женщин (46,7%), 16 мужчин (53,3%). Средний возраст женщин в основной группе составил $67,0 \pm 1,2$ года, мужчин – $65 \pm 0,8$. Средний возраст женщин в контрольной группе $65 \pm 1,4$ года, мужчин – $62 \pm 1,3$.

Среди пациентов основной группы в 12 случаях (50%) причиной развития трофической язвы являлась варикозная болезнь, в 12 случаях (50%) – посттромботический синдром, в группе сравнения – варикозная болезнь – 22 случая (73,3%), посттромботический синдром – 8 случаев (26,7%). Продолжительность существования трофической язвы в основной группе составила 4,3 месяца, в контрольной группе – 2,67 месяца. В основной группе в исследование были включены 8,3% (2 пациента) с миелолипролиферативными заболеваниями, 12,5% (3 пациента) с ревматоидным артритом, 41,7% (10 пациентов) с сахарным диабетом, 16,7% (4 пациента) с облитерирующим атеросклерозом (при наличии достаточного

коллатерального кровотока), 4,17% (1 пациент) с неврологической патологией – полинейропатия, невропатия малоберцового нерва, 8,3% (2 пациента) – сочетание облитерирующего атеросклероза и диабетической ангиопатии, 8,3% (2 пациента) – детский церебральный паралич (ДЦП) с остеомиелитом. В группу сравнения включались пациенты без сопутствующей патологии либо с контролируемой артериальной гипертензией. Всем пациентам проводили ультразвуковую диагностику работы венозной системы. По данным ультразвукового исследования оценивалась работа клапанного аппарата поверхностной и глубокой венозной системы, наличие тромботических масс в просвете вен, определялся уровень отека на нижних конечностях. В обеих исследуемых группах был выявлен рефлюкс по венозной системе. В основной группе в 50% (12 пациентов) определялся рефлюкс по поверхностной венозной системе, выявлена клапанная недостаточность остиального клапана и в системе большой подкожной вены. В 16,7% (4 пациента) выявлен рефлюкс по глубокой венозной системе: 8,35% (2 пациента) – клапанная недостаточность общей бедренной вены, поверхностной бедренной, подколенной вены, суральных вен; 4,2% (1 пациент) – клапанная недостаточность поверхностной бедренной, глубокой вены бедра, подколенной вены, суральных вен, заднебольшеберцовых вен; 4,2% (1 пациент) – клапанная недостаточность подколенной вены, суральных вен, заднебольшеберцовых вен. В 33,3% (8 пациентов) определялся рефлюкс по поверхностной и глубокой венозной системе: 12,6% (3 пациента) недостаточность остиального клапана и рефлюкс в системе большой подкожной вены, клапанная недостаточность и рефлюкс в поверхностной бедренной вене, глубокой вене бедра, подколенной вене, суральных венах; 12,6% (3 пациента) клапанная недостаточность и рефлюкс в системе малой подкожной вены, клапанная недостаточность и рефлюкс в подколенной вене, суральных венах, заднебольшеберцовых венах; 8,6% (2 пациента) клапанная недостаточность и рефлюкс в перфорантных и притоковых венах бедра и голени, клапанная недостаточность и рефлюкс по подколенной вене, суральным венам, заднебольшеберцовым венам. В группе сравнения в 73,3% (22 пациента) выявлен рефлюкс по поверхностной венозной системе: 66,6% (20 пациентов) определялась недостаточность остиального клапана и в системе большой подкожной вены; в 6,7% (2 па-

циента) выявлен рефлюкс остиального клапана, в системе большой подкожной вены, рефлюкс в системе малой подкожной вены. В 6,7% (2 пациента) выявлен рефлюкс по глубокой венозной системе – клапанная недостаточность поверхностной бедренной вены, глубокой вены бедра, подколенной вены, суральных вен, заднебольшеберцовых вен. В 20% (6 пациентов) определялся рефлюкс по поверхностной и глубокой венозной системе: 19% (5 пациентов) – недостаточность остиального клапана и в системе большой подкожной вены, клапанная недостаточность поверхностной бедренной вены, глубокой вены бедра, подколенной вены, суральных вен, заднебольшеберцовых вен; 1% (1 пациент) – клапанная недостаточность и рефлюкс в системе малой подкожной вены, клапанная недостаточность подколенной вены, суральных вен, заднебольшеберцовых вен. Также проводилось ультразвуковое исследование артериального русла, лабораторная диагностика – общий анализ крови, биохимический анализ крови с обязательным исследованием крови на гликированный гемоглобин у пациентов с сахарным диабетом, коагулограмму, исследование крови на маркеры сопутствующих заболеваний, диагностику трофических язвенных поражений. У пациентов брали посев из раны на флору и чувствительность к препаратам (табл. 1).

Все пациенты посещали смежных специалистов для коррекции соматических заболеваний. При обострении основного заболевания пациенты были госпитализированы в профильный стационар.

С целью компрессии использовались бинты различной степени растяжимости: коротко растяжимые, а также высокоэластичные, набор компрессионных гольфов ulcer kit, медицинские компрессионные изделия circaid (производитель Medi). Набор ulcer kit состоит из набора компрессионных гольфов двух видов для лечения и профилактики рецидивов трофических язв венозной этиологии. Одна пара гольфов ulcer kit с давлением на уровне лодыжек 20 мм рт. ст. служит для обеспечения круглосуточной компрессии. Элементарное серебро, интегрированное в структуру пряжи, нейтрализует широкий спектр микробов на долгое время. Один гольф ulcer plus, также с давлением 20 мм рт. ст., надевается поверх гольфа ulcer и используется в течение дня в период двигательной активности. При этом уровень давления в области лодыжек повышается до 40 мм рт. ст. Такой уровень компрессии и режим

Таблица 1 – Посев из трофической язвы на флору и чувствительность к антибиотикам

Микроорганизм, выявленный при посеве	Результат	Количественное отношение, единицы измерения КОЕ/л	Чувствительность к антибиотикам	Количество пациентов
Стафилококки вида <i>St. aureus</i> , продуцирующие плазмокоагулазу.	положительный	10 ⁶	Амоксиклав, азитромицин, гентамицин, доксициклин	12
Грамотрицательные бактерии, не ферментирующие глюкозу вида <i>Ps. aureginosa</i>	положительный	10 ⁶	имепенем, амикацин	8
Грамположительные кокки рода <i>Enterococcus</i> (микст культура)	положительный	10 ⁵	Амоксициллин, ампициллин сульбактам, нитрофурантоин	8
Грибы рода <i>Candida</i> и дрожжеподобные грибы (микст культура)	положительный	10 ⁵	Нистатин, флуконазол	2

использования являются оптимальными для лечения и профилактики рецидивов трофических язв. Гольфы серого цвета использовались круглосуточно и менялись между перевязками, гольф бежевого цвета использовался ежедневно.

При лечении язв у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий использовался только серый гольф. При сахарном диабете избирательно в зависимости от проявлений диабетической ангиопатии. У пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), ревматоидным артритом и у пациента с нейропатией малоберцо-

вого нерва использовалось медицинское изделие *circaid*.

Circaid (рис. 1) – нерастяжимый, регулируемый бандаж, который создает высокое рабочее давление и более низкое давление покоя. Имеет встроенную систему установки давления и заданный градиент давления. В течение суток возможно самостоятельно корректировать давление.

При необходимости использовался бинт *varolast* – полужесткий неупругий цинксоодержащий бинт. Т.к. в нем отсутствует растяжимость, повязка создает высокое рабочее давление и низ-



Рисунок 1 – Регулируемый нерастяжимый бандаж *Circaid Juxtafit*

кое давление покоя, оказывая тем самым, положительный эффект на венозную гемодинамику нижних конечностей за счет улучшения пропульсивной способности мышечно-венозной помпы голени.

Для местного лечения использовались разнообразные раневые покрытия. Выбор перевязочного материала зависел от стадии раневого процесса, вовлечения в процесс окружающих тканей. Стоит отметить, что в настоящее время мы используем концепцию заживления язвы во влажной среде [3].

Для оценки возможности использования параметрических или непараметрических критериев при сравнении рассматриваемых групп был применен критерий Шапиро-Уилкса (проверка на нормальность распределений). Результаты описательной статистики для количественных переменных представлены в виде $M \pm s$, где: M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение; для качественных переменных – процент встречаемости. Для внутригруппового сравнения был использован t -критерий Стьюдента для связанных совокупностей, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения данных, для межгруппового сравнения – t -критерий Стьюдента и T -критерий Вилкоксона для несвязанных совокупностей. Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет SPSS 20.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Для лечения в основной и группе сравнения использовались одни и те же препараты. Однако в основной группе были рекомендованы дополнительные консультации смежных специалистов.

Консервативное лечение включало в себя местную терапию – перевязки, которые проводились 2 раза в неделю, ручной лимфодренажный массаж или аппаратную пневмокомпрессию при необходимости, с учетом сопутствующей патологии, компрессионную терапию – использование эластичных бинтов, бандажей или набора гольф для лечения трофических язв ulcer kit, медицинского компрессионного изделия sigcaid.

При подборе перевязочного материала требуется учитывать фазу раневого процесса и количество отделяемого из раны. Повязки, используемые в фазу воспаления, должны инактивировать экссудат, содействовать гибели микроорганизмов. Также для этих целей могут быть использованы

мази с антимикробными компонентами, гели с абсорбирующим эффектом. На этапах очищения язвы использовались также серебросодержащие раневые покрытия. В последующем для заживающих язв используются раневые покрытия, которые помогают тканям регенерировать, а также защищают их от повторного инфицирования. В основном для перевязки использовались гидрогелиевые (suprasorb G, suprasorb X) и гидроколлоидные (suprasorb H) повязки, при обильном отделяемом из язвы использовались альгинатные повязки (suprasorb A).

Вначале выполнялся туалет язвы и окружающих тканей при помощи водного раствора хлоргексидина, а также с использованием салфеток Debridment. При наличии у пациентов аллергической реакции использовался теплый изотонический раствор натрия хлорида. После обработки поверхности язвы, лечение продолжали с использованием раневых покрытий, а также при необходимости использовались мази и гели. Из раневых покрытий использовалась продукция компании Lohmann-Rauscher, предпочтение отдавалось препаратам ряда suprasorb; и продукция компании Hartmann. Из мазей – в основном аргосульфат, солкосерил, метилурацилл.

Из раны брался посев на флору и чувствительность к антибиотикам. По результатам посева (табл. 1) пациентам назначалась антибиотикотерапия, противомикробная терапия или применение противогрибковых препаратов. Это оказывало положительный лечебный эффект на рану – уменьшение фибринового налета в ране, уменьшение отделяемого из раны, исчезновение запаха из язвы, особенно у пациентов с обширными трофическими язвами. Средние сроки приема антибактериальных препаратов составляли $6,2 \pm 0,8$ суток.

Из лекарственных препаратов применяли вентонизирующие препараты. На основании клинических исследований и большой доказательной базы в лечении наших пациентов использовалась микронизированная очищенная флавоноидная фракция в дозе 1000 мг 1 раз в сутки на протяжении 2-4 месяцев [8].

Использование современных раневых покрытий и принцип заживления ран во влажной среде ускоряют заживление трофических язв, в том числе и у пациентов с сопутствующей соматической патологией (табл. 2).

В основной группе нарастание грануляций происходило медленнее, и сроки заживления язв

Таблица 2 – Результаты лечения трофических язв у пациентов разных групп через 2-3 недели

Группы	Отек	Очищение от фибрина	Рост грануляций	Заживление язвы
Основная	0,8±0,3 см	2±1,13	8,3% (2 пациента)	-
Группа сравнения	0,7±0,2 см (p=0,18)	2±1,13 (p=0,20)	13,3% (4 пациента)	-

увеличились. Лишь у 2 пациентов (8,3%) отмечалось заживление трофической язвы в сроки до 3 месяцев. Полное заживление трофической язвы наблюдалось у 21 пациента (87,5%). У 2 пациентов (6,67%) (с облитерирующим атеросклерозом и сочетанием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с диабетической ангиопатией) развилась стадия декомпенсации по основному заболеванию, язвы увеличились в размерах, и пациенты были направлены в стационар. Одна пациентка с обширной трофической язвой после заживления участка язвы и появления грануляций на второй язве была направлена на пересадку кожного лоскута. В группе сравнения у 22 (73,3%) пациентов отмечалось полное заживление трофической язвы.

При миелопролиферативных заболеваниях назначение антималярийных препаратов, в частности препарата гидреа, значительно ухудшало прогнозы по заживлению трофической язвы: очищение раны от фибрина механическим способом или при помощи перевязочного материала заканчивалась неудачно. На этапах заживления гранулирование раны прекращалось полностью, а эпителиальный покров не нарастал либо происходила его регрессия. Пациент направлялся на консультацию к гематологу. После консультации с гематологом было принято решение отменить прием препарата, с контролем общего анализа крови. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов в крови контролировался еженедельно. При достижении критических цифр (по рекомендации гематолога, критическими значениями считалось повышение уровня тромбоцитов выше $800 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $15-16 \cdot 10^9/\text{л}$), препарат повторно назначался для лечения основного заболевания. Так же и при ревматоидном артрите, для лечения которого используются цитостатики, по возможности прием препарата прерывался.

При исследовании сроков заживления язвенных дефектов обнаружена статистически достоверная разница между основной группой и группой сравнения. Так, трофические язвы в основной группе заживают медленнее - средний срок заживления составил $5,2 \pm 3,8$ мес., в то время

как в группе сравнения – $3,9 \pm 2,8$ мес. ($p=0,001$).

Для статистической оценки субъективных жалоб использовалась шкала CIVIQ – стандартный опросник для оценки качества жизни пациентов с хроническим заболеванием вен (табл. 3, 4).

Заключение

У пациентов основной группы язвы заживают медленнее за счет применения препаратов для лечения основного заболевания, которые замедляют регенерацию тканей и ухудшают трофику.

Трофические язвы у пациентов основной группы заживают медленнее, средний срок составил $5,2 \pm 3,8$. У пациентов без корректировки сопутствующей патологии срок заживления составил $6,57 \pm 2,5$ и увеличивался на 46%, при коррекции сопутствующей патологии сроки заживления увеличивались по отношению к основной на 34%.

Наличие сопутствующей патологии увеличивает сроки заживления трофических язв, средний срок заживления язвы составил $5,2 \pm 3,8$ месяца, в то время как в группе сравнения – $3,9 \pm 2,8$ ($p=0,001$).

Возможно полное заживление трофических язв при своевременной корректировке этих заболеваний. Время очищения язвы от фибрина не зависит от наличия сопутствующей патологии и является одинаковым для двух групп пациентов $2 \pm 1,13$ ($p=0,202$).

После лечения пациенты в основной группе оценивали качество своей жизни статистически достоверно хуже по всем критериям опросника CIVIQ, чем в группе сравнения ($p=0,02$). Это указывает на необходимость коррекции сопутствующей патологии, так как это ухудшает не только результат лечения, но и достоверно ухудшает качество их жизни.

Использование современных перевязочных материалов позволяет ускорить процессы заживления ран, даже при наличии тяжелой сопутствующей патологии.

Своевременная коррекция сопутствующей патологии, мультидисциплинарный подход к ле-

Таблица 3 – Оценка качества жизни пациентов по шкале CIVIQ до лечения

Критерий	Основная группа	Группа сравнения	Коэффициент р
В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в области лодыжек и голеней, если да, то какой интенсивности?	2,46±0,948	2,18±1,090	p=0,303
Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили / ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель?	2,46±1,029	2,32±1,124	0,572
Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4 недель?	2,19±0,939	1,75±0,799	p=0,79
В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий, перечисленных ниже?	18,92±8,010	11,32±5,086	p=0,21
Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели?	15,96±7,329	13,71±7,044	p=0,118

Таблица 4 – Оценка качества жизни пациентов по шкале CIVIQ после лечения

Критерий	Основная группа	Группа сравнения	Коэффициент р
В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в области лодыжек и голеней, если да, то какой интенсивности?	1,77±0,652	1,46±0,793	p=0,39
Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили / ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель?	1,88±0,756	1,32±0,670	p= 0,02
Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4 недель?	2,19±1,877	1,75±3,014	p=0,06
В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий, перечисленных ниже?	15,62±5,657	9,32±4,128	p=0,02
Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени приведенные ниже фразы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели?	15,42±5,724	12,11±7,044	p=0,38

чению данной категории пациентов уменьшают срок заживления, приводят к повышению качества жизни пациентов и уменьшают стоимость курса лечения.

Благодарности. *Выражаем благодарность ЗАО «Центр Флебологии» за помощь и предоставление пациентов для участия в исследовании.*

Acknowledgements: *The authors express their deep gratitude to the Kaliningrad Center of Phlebology for the help and providing patients for the participation in this research.*

Литература

1. Золотухин, И. А. Топические средства в лечении хронических заболеваний вен / И. А. Золотухин, В. Ю. Богачев // Справ. поликлин. врача. 2007. № 4. С. 87–90.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018. Т. 12, № 3. С. 146–240.
3. Клиническая флебология / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко. Москва : ДПКПресс, 2016. 256 с.
4. Калинин, Р. Е. Эффективность местных лекарственных форм в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Камаев // Флебология. 2021. Т. 15, № 4. С. 290–296.
5. Савельев, В. С. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT / В. С.

- Савельев, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев // Флебология. 2010. Т. 4, № 3. С. 9–12.
6. Бурлева, Е. П. Российская обсервационная программа СПЕКТР: анализ возрастной структуры пациентов с хроническими заболеваниями вен / Е. П. Бурлева, Н. А. Бурлева // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т. 19, № 2. С. 67–72.
7. Chronic edema of the lower extremities: international

- consensus recommendations for compression therapy clinical research trials / N. Stout [et al.] // Int. Angiol. 2012 Aug. Vol. 31, N 4. P. 316–329.
8. Colerige-Smith, P. D. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Dabigatran 500 mg in Ulcer Healing / P. D. Colerige-Smith // Angiology. 2003 Jul-Aug. Vol. 54, suppl. 1. P. S45–S50.

*Поступила 26.05.2023 г.
Принята в печать 24.08.2023 г.*

References

1. Zolotukhin IA, Bogachev VYu. Topical agents in the treatment of chronic vein disease. Sprav Poliklin Vrach. 2007;(4):87-90. (In Russ.)
2. Russian Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Chronic Venous Diseases. Flebologiya. 2018;12(3):146-240. (In Russ.)
3. Shevchenko YuL, Stoyko YuM M, red. Clinical phlebology. Moscow, RF: DPK Press; 2016. 256 p. (In Russ.)
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA. Efficacy of topical dosage forms in the treatment of patients with chronic venous disease. Flebologiya. 2021;15(4):290-6. (In Russ.)
5. Savelyev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu. Chronic vein diseases in the Russian Federation. Results of

- the international research program VEIN CONSULT. Flebologiya. 2010;4(3):9-12. (In Russ.)
6. Burleva EP, Burleva NA. Russian observational program SPECTR: analysis of the age structure of patients with chronic venous diseases. Angiologiya Sosudistaya Khirurgiya. 2013;19(2):67-72. (In Russ.)
7. Stout N, Partsch H, Szolnoky G, Forner-Cordero I, Mosti G, Mortimer P, et al. Chronic edema of the lower extremities: international consensus recommendations for compression therapy clinical research trials. Int Angiol. 2012 Aug;31(4):316-29.
8. Colerige-Smith PD. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Dabigatran 500 mg in Ulcer Healing. Angiology. 2003 Jul-Aug;54 Suppl 1:S45-50. doi: 10.1177/0003319703054001s06.

*Submitted 26.05.2023
Accepted 24.08.2023*

Сведения об авторах:

О.С. Дубровская – врач-хирург-флеболог, лимфолог, ЗАО «Центр Флебологии», г. Калининград, <https://orcid.org/0000-0001-7179-6518>,

e-mail: Olga_dybrovskaya1985@mail.ru – Дубровская Ольга Сергеевна;

А.А. Лызи́ков – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>;

М.А. Войнов – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, <https://orcid.org/0000-0001-9857-9249>.

Information about authors:

O.S. Dubrovskaya – surgeon-phlebologist, lymphologist, Kaliningrad Center of Phlebology, <https://orcid.org/0000-0001-7179-6518>,

e-mail: Olga_dybrovskaya1985@mail.ru – Olga S. Dubrovskaya;

A.A. Lyzikov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>;

M.A. Voynov – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of General Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9857-9249>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.51>

Лазерная вапоризация в лечении хронической анальной трещины

В.Л. Денисенко¹, Н.В. Денисенко², Ю.М. Гаин³

¹Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 51-56.

Laser vaporization in the treatment of chronic anal fissure

V.L. Denisenko¹, N.V. Denisenko², Yu.M. Gain³

¹Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):51-56.

Резюме.

Цель исследования – оценить эффективность применения лазерной вапоризации при лечении хронической анальной трещины.

Материал и методы. Проведено исследование, в которое вошло 259 пациентов с хронической анальной трещиной. В основной группе пациентам осуществлялась вапоризация хронической анальной трещины с помощью лазера мощностью 10 Вт и длиной волны 1560 нм с дозированной боковой сфинктеротомией. В контрольной группе применялось иссечение анальной трещины. Производилась оценка качества жизни пациентов по шкале sf-36, а также оценка средней длительности пребывания в стационаре.

Результаты. Среднее пребывание в стационаре составило в основной группе 4,1±2, а в контрольной 9,3±1,9 койко-дня. У большинства пациентов контрольной группы наблюдались низкие показатели качества жизни по всем анализируемым доменам, в это же время у пациентов основных групп показатели физического и психического здоровья были существенно выше как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Заключение. Использование лазерной вапоризации в лечении хронической анальной трещины является современным методом, который позволяет в короткие сроки и без осложнений излечить пациента.

Ключевые слова: анальная трещина, лазерная вапоризация, лазерная деструкция, сфинктероспазм, боковая сфинктеротомия, слизисто-подслизистый лоскут.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of using laser vaporization in the treatment of chronic anal fissure.

Material and methods. A study was conducted, which included 259 patients with chronic anal fissure. In the main group, patients underwent vaporization of chronic anal fissure by means of laser with a power of 10 W and a wavelength of 1560 nm with a dosed lateral sphincterotomy. In the control group, excision of the anal fissure was used. The life quality of patients was assessed on the sf-36 scale, the average length of hospital stay was assessed as well.

Results. The average hospital stay was 4.1±2 in the main group, and 9.3±1.9 bed-days in the control group. The majority of patients in the control group had low life quality indicators for all analyzed domains, while in patients of the main group, physical and mental health indicators were significantly higher both in the early and long-term postoperative period.

Conclusions. The use of laser vaporization in the treatment of chronic anal fissure is a modern method that allows to cure a patient with this pathology within a short time and without any complications.

Keywords: anal fissure, laser vaporization, laser destruction, sphincterospasm, lateral sphincterotomy, mucosal-submucosal flap.

Введение

Анальная трещина – одно из самых распространенных заболеваний прямой кишки. На ее долю приходится от 10 до 15 % всех колопроктологических заболеваний, частота встречаемости колеблется от 20 до 23 на 1000 взрослого населения. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте от 30 до 50 лет, что обуславливает его социальную значимость. Заболеваемость среди мужчин и женщин одинакова. В мире существует много методик лечения хронической анальной трещины, в том числе фиссурэктомию и боковая сфинктеротомия. Beaty J.S. (2016) et all. проводили исследования в Восточной Индии. Пациенты были разделены на две группы (фиссурэктомию и боковая сфинктеротомия) по методике SNOSE. В настоящее исследование было включено 80 пациентов. Средний возраст в группах фиссурэктомию и боковой сфинктеротомии составил $37,23 \pm 11,231$ и $39,342 \pm 10,246$ года соответственно. Трещину иссекли скальпелем, рану обработали до достижения здорового края до уровня внутреннего сфинктера. В группе пациентов с выполнением боковой сфинктеротомии операцию выполняли закрытым способом. Но рецидивы были выше в группе боковой сфинктеротомии, в то время как в группе фиссурэктомию рецидивов не было. Авторы сделали вывод, что боковая сфинктеротомия является лучшим вариантом лечения хронической анальной трещины [1-4].

Sobrado J. (2019), Marti L. (2020), D’Orazio (2020) провели исследования с участием 110 пациентов с хронической анальной трещиной. Всем пациентам была выполнена фиссурэктомию и анопластика с V-Y продвижением кожного лоскута. Авторы считают, что пациентам со спазмом сфинктера при неэффективности иссечения трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера рекомендуется иссечение трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. После боковой сфинктеротомии отмечены следующие осложнения: гематомы, абсцессы, формирование свищей, недостаточность анального сфинктера [5-7].

В мире наиболее часто выполняются следующие виды оперативного вмешательства: фиссурэктомию, боковая сфинктеротомия, лазерная вапоризация анальной трещины [8-14]. Whitte M. (2010) предложил латеральную внутреннюю сфинктеротомию, которую считает хирургическим методом выбора при хронической анальной

трещине при неэффективности медикаментозной терапии. Автор в исследование включил шестнадцать женщин с СААФ без гипертонии внутреннего анального сфинктера, не реагирующих на предыдущее лечение. Отсутствие гипертонии определялось как максимальное анальное давление покоя менее 85 мм рт. ст. Всем пациентам выполнена фиссурэктомию с выдвижением кожного лоскута. Полное заживление произошло у всех пациентов в течение 30 дней. Интенсивность и продолжительность болей после дефекации уменьшились по сравнению с первой послеоперационной дефекацией. Через 1 месяц у четырех пациентов наблюдались нарушения удержания мочи, у двоих из них они наблюдались до операции. Через 12 месяцев у двух (12,5%) пациентов продолжали наблюдаться нарушения удержания мочи. Фиссурэктомию с низведением кожного лоскута привела к полному заживлению и полному облегчению симптомов у всех пациентов [15].

R. Patti с соавторами (2009) считают, что химическая сфинктеротомия с использованием фармакологических препаратов для снижения давления в состоянии покоя анального сфинктера становится все более популярной при лечении хронических анальных трещин. Это дает возможность избежать боковой внутренней сфинктеротомии и связанного с ней риска недержания. Авторы последовательно лечат пациентов с хронической анальной трещиной 1% мазью изосорбида динитрата 6 раз в день в течение 8 недель, затем 2% дилтиаземной мазью 2 раза в день в течение 8 недель и инъекциями ботулинического токсина А (Диспорт®; Ипсен, Хофддорп, Нидерланды) во внутренний анальный сфинктер. R.Patti описал высокие показатели выздоровления при этом режиме [16].

Ведется постоянный поиск новых методов лечения данной патологии.

Цель исследования – оценить эффективность применения лазерной вапоризации при лечении хронической анальной трещины.

Материал и методы

В УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» за период с 2018 по 2020 годы проведено исследование, в которое вошло 259 пациентов. В основной группе прооперировано 149 пациентов (56 мужчин, 93 женщины, средний возраст составил $38,07 \pm 9,6$ года) с хронической анальной трещиной. Операцию про-

дили под местной анестезией. После девульсии сфинктера применили лазерную вапоризацию хронической анальной трещины с помощью лазера мощностью 10 Вт и длиной волны 1560 нм с дозированной задней сфинктеротомией. В среднем операция длилась $10,1 \pm 5$ минут. После этого вводили тампон с мазью Левомеколь и накладывали асептическую повязку. В контрольной группе проанализированы результаты лечения 110 пациентов (49 мужчин и 61 женщина, средний возраст составил $40,3 \pm 10,85$ года). Группы статистически значимо не различались по полу и возрасту ($p > 0,05$). В данной группе применялось иссечение анальной трещины.

Проведен динамический анализ показателей индивидуального восприятия качества жизни пациентов основной и контрольной групп с использованием валидированного опросника SF-36 по 10 основным доменам. Пациентам проведена балльная оценка состояния собственного физического и психического здоровья после оперативного лечения в 1 сутки и через месяц.

Обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6-Index, StatSoft Inc., лицензионный номер AXXR012E829129FA). С целью сравнения двух групп по одному признаку применяли U тест Манна–Уитни. Для сравнения показателей SF-36 у пациентов в динамике применялся критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В послеоперационном периоде пациентам контрольной группы назначали наркотические анальгетики Sol. Promedoli 2% – 1 ml 2 раза в сутки внутримышечно. Операция заканчивалась введением тампона с мазью Левомеколь с удалением последнего на следующие сутки. Со вторых суток отменяли Промедол и назначали Sol. Ketanov 3% – 1 ml 3 раза в сутки внутримышечно. На следующие сутки с утра назначали вазелиновое масло по 1 столовой ложке 2 раза в сутки. Пациенты ежедневно наблюдались и перевязывались, применяя мазевые повязки с мазью Левомеколь или Проктовен. На 2-3 сутки у пациентов был стул с наличием болевого синдрома. Пациенты данной группы находились в стационаре $9,3 \pm 1,9$ койко-дня. В послеоперационном периоде в основной группе наркотические анальгетики не назначались. Пациентам назначали с целью

обезболивания Sol. Ketanov 3% – 1 ml 3 раза в сутки внутримышечно. На следующие сутки с утра назначали вазелиновое масло по 1 столовой ложке 2 раза в сутки. Из прямой кишки на 2 сутки тампон удалялся. На 2-3 сутки у пациентов данной группы был стул с незначительным болевым синдромом. Среднее пребывание в стационаре составило в основной группе $4,1 \pm 2$, а в контрольной $9,3 \pm 1,9$ койко-дня ($p < 0,05$). У основной группы все показатели SF-36 статистически значимо отличались от показателей контрольной группы (табл. 1, 2, $p < 0,05$). При этом даже в 1 сутки после операции у большинства пациентов контрольной группы сохранялись низкие показатели качества жизни по всем анализируемым доменам. В это же время у пациентов основной группы показатели физического и психического здоровья были существенно выше. Через 1 месяц после выполнения радикального вмешательства у большинства пациентов контрольной группы продолжали оставаться низкими показатели качества жизни по большинству анализируемых доменов. У контрольной группы выявлены статистически значимые различия уровней BP, SF, PH и MH ($p < 0,05$) на 1 сутки и 1 месяц после проведенного лечения. У основной группы показатели физического и психического здоровья оставались высокими. Результаты данного исследования подтверждают высокие показатели заживления раны у пациентов после лазерной вапоризации хронической анальной трещины по сравнению с классическим методом.

После применения лазерной вапоризации у пациентов с хронической анальной трещиной показатели физического и психического здоровья оставались высокими, что подтверждают результаты данного исследования, по сравнению с классическим методом.

Обсуждение

Проанализированы данные мировых баз статей, в том числе Pubmed, Scopus, по лечению хронической анальной трещины. На сегодняшний день имеется широкий спектр методик, включая боковую сфинктеротомию, фиссурэктомию, фиссурэктомию в сочетании с пластикой слизистой-подслизистым лоскутом, лазерную вапоризацию. Фиссурэктомию, анальная дилатация, задняя и латеральная сфинктеротомия и выдвижение лоскута применяются многими авторами как эффективные методы лечения [8-10]. Однако

Таблица 1 – Сравнение групп на 1 сутки после выполненного лечения

	Контрольная группа Me; LQ-UQ	Основная группа Me; LQ-UQ	Z	p
PF	50; 25 - 50	95; 90 - 100	-13,91	<0,05
RP	0; 0 - 0	100; 100 - 100	-16,00	<0,05
BP	52; 52 - 52	100; 100 - 100	-14,91	<0,05
GH	50; 50 - 52	82; 77 - 82	-13,91	<0,05
VT	30; 30 - 35	90; 90 - 95	-13,96	<0,05
SF	37,5; 37,5 - 37,5	100; 100 - 100	-16,00	<0,05
RE	0; 0 - 0	100; 100 - 100	-16,00	<0,05
MH	40; 40 - 40	96; 92 - 96	-14,52	<0,05
PH	37,43; 33,97 - 37,98	54,32; 52,71 - 55,56	-13,72	<0,05
MH	29,25; 29,02 - 30,93	60,63; 60,01 - 61,55	-13,72	<0,05

Таблица 2 – Сравнение групп через 1 месяц после выполненного лечения

	Контрольная группа Me; LQ-UQ	Основная группа Me; LQ-UQ	Z	p
PF	50; 25 - 50	100; 100 - 100	-15,29	<0,05
RP	0; 0 - 0	100; 100 - 100	-16,00	<0,05
BP	31; 31 - 41	100; 100 - 100	-15,33	<0,05
GH	50; 50 - 55	82; 77 - 82	-13,97	<0,05
VT	30; 30 - 35	90; 90 - 95	-13,96	<0,05
SF	25; 25 - 25	100; 100 - 100	-15,59	<0,05
RE	0; 0 - 0	100; 100 - 100	-16,00	<0,05
MH	40; 40 - 40	96; 92 - 96	-14,52	<0,05
PH	35,19; 31,18 - 36,61	56,14; 55,94 - 56,56	-13,72	<0,05
MH	29,02; 27,97 - 30,29	60,03; 59,43 - 60,57	-13,72	<0,05

после комбинации этих методик в раннем послеоперационном периоде отмечается выраженный болевой синдром. Многие авторы предлагают при латеральной внутренней сфинктеротомии внутренний сфинктер пересекать в дистальной трети от самой фиссуры – либо в правом, либо в левом латеральном положении. Скорость заживления трещин колебалась от 93% до 95% при открытой технике и до 90-97% при использовании закрытой техники в течение 1 месяца. В настоящем исследовании применялась закрытая техника. Тем не менее, фиссурэктомия с ручным расширением рекомендуется молодым людям с очень высоким тонусом сфинктера. Во Франции операцией выбора при хронической анальной трещине, рефрактерной к медикаментозному лечению, является фиссурэктомия [11-14]. Это основано на опубликованных данных о том, что фиссурэктомия демонстрирует сопоставимую скорость заживления по сравнению с боковой сфинктеротомией. Немецкое исследование продемонстрировало благоприятные результаты фиссурэктомии как процедуры выбора при хро-

нической анальной трещине. Несмотря на высокий уровень успеха при заживлении трещин после сфинктеротомии, рецидивы могут возникать в 1,6 – 6%. Наиболее частой причиной рецидива является неадекватная сфинктеротомия. Также на рецидив заболевания влияет локализация трещины. Частота выше при передних трещинах. В таких случаях сфинктеротомия может быть произведена повторно. По данным авторов, частота рецидивов в группе с боковой сфинктеротомией была сопоставима с литературными данными (3,6%), и большинство приходилось на молодых мужчин с передними трещинами. Это можно объяснить сильными тазовыми мышцами мужчин, в результате недостаточной сфинктеротомии. Авторы считают, что пациентам с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера при неэффективности иссечения трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера рекомендуется иссечение трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. В мировой колопроктологии ведется постоянный поиск как изолированных, так и сочетанных

методик по лечению хронической анальной трещины. В настоящее время предпочтение отдается лазерной вапоризации анальной трещины ввиду ее малотравматичности и эффективности [14].

Заключение

Использование лазерной вапоризации в лечении хронической анальной трещины является современным методом и позволяет в короткие сроки и без осложнений излечить пациента.

Литература

1. Beaty, J. S. Anal Fissure / J. S. Beaty, M. Shashidharan // Clin. Colon. Rectal. Surg. 2016 Mar. Vol. 29, N 1. P. 30–37.
2. Clinical practice guideline for the management of anal fissures / D. B. Stewart [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2017 Jan. Vol. 60, N 1. P. 7–14.
3. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials / P. A. Boland [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. 2020 Oct. Vol. 35, N 10. P. 1807–1815.
4. Anoplasty with skin tag flap for the treatment of chronic anal fissure / C. W. Sobrado Júnior [et al.] // Rev. Col. Bras. Cir. 2019 Aug. Vol. 46, N 3. Art. e20192181.
5. S3-Leitlinie: Analfissur. AWMF-Registriernummer: 081-010 / L. Marti [et al.] // Coloproctology. 2020. Vol. 42. P. 90–196.
6. Holzgang, M. Lateral internal sphincterotomy (LIS)-still top gun in chronic anal fissure treatment? / M. Holzgang, D. Jayne // Coloproctology. 2020. Vol. 42. P. 478–484.
7. Surgical sphincter saving approach and topical nifedipine

- for chronic anal fissure with hypertonic internal anal sphincter // В. D’Orazio [et al.] // Chirurgia (Bucur). 2020 Sep-Oct. Vol. 115, N 5. P. 585–594.
8. Справочник по колопроктологии / под ред. Ю. А. Шелыгина, Л. А. Благодарного. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с.
9. Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons / A. Arroyo [et al.] // Cir. Esp. 2018 May. Vol. 96, N 5. P. 260–267.
10. Treatment for anal fissure: is there a safe option? / J. T. Brady [et al.] // Am. J. Surg. 2017 Oct. Vol. 214, N 4. P. 623–628.
11. Collins, E. E. A review of chronic anal fissure management / E. E. Collins, J. N. Lund // Tech. Colorectal. 2007 Sep. Vol. 11, N 3. P. 209–223.
12. Screening for the effectiveness of conservative treatment in chronic anal fissure patients using anorectal manometry / J. Gil [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. 2010 May. Vol. 25, N 5. P. 649–654.
13. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders / A. Wald [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2021 Oct. Vol. 116, N 10. P. 1987–2008.
14. Novel method for treatment of chronic anal fissure: adipose-derived regenerative cells – a pilot study / K. Andjelkov [et al.] // Colorectal. Dis. 2017 Jun. Vol. 19, N 6. P. 570–575.
15. Witte, M. E. Fissurectomy combined with botulinum toxin A injection for medically resistant chronic anal fissures / M. E. Witte, J. M. Klaase, R. Koop // Colorectal. Dis. 2010 Jul. Vol. 12, N 7. P. e163–e169.
16. Fissurectomy and anal advancement flap for anterior chronic anal fissure without hypertonia of the internal anal sphincter in females / R. Patti [et al.] // Colorectal. Dis. 2010 Nov. Vol. 12, N 11. P. 1127–1130.

Поступила 22.03.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2016 Mar;29(1):30-7. doi: 10.1055/s-0035-1570390
2. Stewart DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. Dis Colon Rectum. 2017 Jan;60(1):7-14. doi: 10.1097/DCR.0000000000000735
3. Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, Bolger JC, Larkin JO, Mehigan BJ, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. Int J Colorectal Dis. 2020 Oct;35(10):1807-15. doi: 10.1007/s00384-020-03699-4
4. Sobrado Júnior CW, Bacchi Hora JA, Sobrado LF, Guzelá VR, Nahas SC, Ceconello I. Anoplasty with skin tag flap for the treatment of chronic anal fissure. Rev Col Bras Cir. 2019 Aug;46(3):e20192181. doi: 10.1590/0100-6991e-20192181.
5. Marti L, Post S, Herold A, Schwandner O, Hetzer F, Strittmatter B, et al. S3-Leitlinie: Analfissur. AWMF-Registriernummer:081-010. Coloproctology. 2020;42:90-196. doi: 10.1007/s00053-020-00448-7

6. Holzgang M, Jayne D. Lateral internal sphincterotomy (LIS)-still top gun in chronic anal fissure treatment? Coloproctology. 2020;42:478-84. doi: 10.1007/s00053-020-00454-9
7. D’Orazio B, Sciumé C, Famà F, Bonventre S, Martorana G, Corbo G, et al. Surgical sphincter saving approach and topical nifedipine for chronic anal fissure with hypertonic internal anal sphincter. Chirurgia (Bucur). 2020 Sept-Oct;115(5):585-594. doi: 10.21614/chirurgia.115.5.585
8. Shelygin YuA, Blagodarnyi LA, red. Coloproctology Handbook. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 608 p. (In Russ.)
9. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, et al. Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons. Cir Esp. 2018 May;96(5):260-7. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.007
10. Brady JT, Althans AR, Neupane R, Dosokey EMG, Jabir MA, Reynolds HL, et al. Treatment for anal fissure: is there a safe option? Am J Surg. 2017 Oct;214(4):623-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.004

11. Collins EE, Lund JN. A review of chronic anal fissure management. *Tech Coloproctol.* 2007 Sep;11(3):209-23. doi: 10.1007/s10151-007-0355-9
12. Gil J, Luján J, Hernández Q, Gil E, Salom MG, Parrilla P. Screening for the effectiveness of conservative treatment in chronic anal fissure patients using anorectal manometry. *Int J Colorectal Dis.* 2010 May;25(5):649-54. doi: 10.1007/s00384-010-0885-x
13. Wald A, Bharucha AE, Limketkai B, Malcolm A, Remes-Troche JM, Whitehead WE, et al. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2021 Oct;116(10):1987-2008. doi: 10.14309/ajg.0000000000001507
14. Andjelkov K, Sforza M, Barisic G, Soldatovic I, Hiranyakas A, Krivokapic Z. Novel method for treatment of chronic anal fissure: adipose-derived regenerative cells – a pilot study. *Colorectal Dis.* 2017 Jun;19(6):570-5. doi: 10.1111/codi.13555
15. Witte ME, Klaase JM, Koop R. Fissurectomy combined with botulinum toxin A injection for medically resistant chronic anal fissures. *Colorectal Dis.* 2010 Jul;12(7):e163-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02063.x
16. Patti R, Famà F, Barrera T, Migliore G, Di Vita G. Fissurectomy and anal advancement flap for anterior chronic anal fissure without hypertonia of the internal anal sphincter in females. *Colorectal Dis.* 2010 Nov;12(11):1127-30. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02068.x

Submitted 22.03.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

В.Л. Денисенко – д.м.н., профессор, главный врач Витебского областного клинического специализированного центра,

e-mail: vl_denisenko@mail.ru – Денисенко Валерий Ларионович;

Н.В. Денисенко – студентка 5 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ю.М. Гаин – д.м.н., профессор, проректор по научной работе Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Information about authors:

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, professor, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center,

e-mail: vl_denisenko@mail.ru – Valery L. Denisenko;

N.V. Denisenko – the fifth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Yu.M. Gain – Doctor of Medical Sciences, professor, vice-rector for scientific affairs of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.57>

Лечение хронических рецидивирующих неспецифических вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией

Ю.И. Щитенко, Н.П. Жукова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 57-65.

Treatment of chronic recurrent nonspecific vulvovaginitis in prepubertal girls with concomitant extragenital pathology

Yu.I. Shchitenko, N.P. Zhukova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):57-65.

Резюме.

Цель исследования – оценить эффективность лечения хронических рецидивирующих неспецифических вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Материал и методы. Пролечены 67 девочек допубертатного возраста с хроническими вульвовагинитами, рецидивирующими на фоне соматической патологии: I группа – 25 пациенток с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы; II группа – 22 девочки с аллергическими заболеваниями; III группа – 20 девочек с хронической патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом. На I этапе проводилось лечение экстрагенитальных заболеваний врачами-специалистами соответствующего профиля; на II этапе – деконтаминация вагинального биотопа с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам, устранение или уменьшение выраженности клинических проявлений воспалительного процесса, увлажнение, смягчение кожи и слизистой вульвы и перианальной области, повышение защитных сил организма; на III этапе – восстановление нормоценоза влагалища, стимуляция репаративных процессов. Оценка эффективности лечения проводили через 14 дней, 1 и 6 месяцев после окончания полного курса на основании результатов медицинского осмотра, бактериоскопического и бактериологического исследований отделяемого половых органов пациентки.

Результаты. Трехэтапная терапия хронических рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста с сопутствующей соматической патологией позволяет добиться стойкой ремиссии воспалительного процесса через месяц после лечения, о чем свидетельствует нормализация клинических (отсутствие жалоб и клинических проявлений вульвовагинита), микробиологических (нормоценоз влагалища, отсутствие микробной колонизации *Enterococcus spp*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Gardnerella vaginalis*, снижение микробной колонизации другой флоры, присутствующей во влагалище девочек, до 10^2 КОЕ/мл) показателей, а также получить позитивный протективный (отсутствие рецидивов заболевания в течение 6 месяцев динамического медицинского наблюдения) эффект.

Заключение. Стойкая ремиссия хронического вульвовагинита у девочек допубертатного возраста позволяет предотвратить нарушения формирования репродуктивной системы и отдаленные репродуктивные проблемы.

Ключевые слова: хронический вульвовагинит, рецидив, допубертатный период, соматическая патология, комплексное лечение.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of treatment of chronic recurrent nonspecific vulvovaginitis in girls of prepubertal age with concomitant extragenital pathology.

Material and methods. 67 prepubertal girls with chronic vulvovaginitis relapsing on the background of somatic pathology were treated. These girls were divided into three groups: the 1st group – 25 girls with chronic diseases of the urinary system, the 2nd group – 22 girls with allergic diseases, the 3rd group – 20 girls with chronic diseases of the gastrointestinal tract and enterobiasis. At the first stage the treatment of extragenital diseases was carried out by the doctors of the relevant profile. At the second stage the decontamination of selected biotope was conducted taking into account the sensitivity of isolated microflora to antibiotics. At the same time during this stage the reduction of severity of the clinical manifestations of the inflammatory process, moisturising, softening of the skin and mucous membrane of the vulva and perianal region, increasing the body's immune ability were carried out. During the third stage the restoration of normal vaginal microflora and stimulation of the reparative processes were conducted. The evaluation of the effectiveness of treatment was made after 14 days, 1 and 6 months, when the full course of therapy was completed. It was based on the results of medical examination, bacterioscopic and bacteriological studies of vaginal discharge of the female patients.

Results. Three-stage therapy of chronic recurrent vulvovaginitis in girls of prepubertal age with concomitant somatic diseases makes it possible to achieve a stable remission of the inflammatory process in 1 month after treatment which is testified by the normalization of clinical (no complaints and no clinical manifestations of vulvovaginitis), microbiological (normocenosis, absence of microbial colonisation of *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Gardnerella vaginalis* and the reduction of microbial growth of other flora, present in the vaginae of the girls, up to 10^2 FCU/ml) indicators. A positive protective effect was obtained within 6 months.

Conclusions. Persistent remission of chronic vulvovaginitis in girls of prepubertal age helps to prevent disorders in the formation of the reproductive system and long-term reproductive problems.

Keywords: *chronic vulvovaginitis, recurrence, prepubertal period, somatic pathology, complex treatment.*

Введение

Неспецифические вульвовагиниты (ВВ) занимают лидирующее место в структуре детской гинекологической патологии и в настоящее время характеризуются рецидивирующим течением (более 60%), высокой частотой (от 13,5% до 93%), не имеющей тенденции к снижению, недостаточной эффективностью проводимой терапии [1-4]. Рецидивы воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек допубертатного возраста в большинстве случаев (82%) возникают на фоне обострения экстрагенитальной патологии (инфекции органов мочевыделительной системы, атопический дерматит, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, энтеробиоз, частые острые респираторные вирусные инфекции и др.) [5]. Хронические рецидивирующие ВВ могут способствовать образованию синехий, рубцовых изменений во влагалище, изменению психического состояния ребенка, развитию воспалительного процесса матки и придатков, а также серьезным нарушениям репродуктивной системы (первичное бесплодие, невынашивание беременности и др.) в последующем [6, 7].

Лечение хронического рецидивирующего ВВ у девочек с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями нередко является сложной задачей [8, 9]. Стандартная противовоспалительная терапия с продолжительным использованием ан-

тибактериальных и антисептических лекарственных препаратов часто не обеспечивает стойкой ликвидации воспалительного процесса, приводит к нарушениям вагинального и кишечного биотопов, обуславливает увеличение устойчивых к действию антибактериальных препаратов штаммов, препятствует правильному развитию иммунной системы в детском возрасте [6, 8, 10-15]. Неэффективность терапии воспалительных процессов нижнего отдела половых путей может быть также обусловлена несвоевременным ее началом, неустановлением причины заболевания, уменьшением доз и кратности приема лекарственных препаратов, сокращением продолжительности курса лечения, несоблюдением комплекса при проведении лечения [5].

По мнению ряда исследователей, перспективными направлениями в лечении хронических рецидивирующих ВВ у девочек допубертатного возраста являются проведение патогенетически обоснованной поэтапной терапии, использование в качестве антимикробного средства комплекса бактериофагов, рациональное назначение иммунокорректоров [8, 12, 13, 15]. Однако исследования в этом направлении немногочисленны, что требует дальнейшего изучения с целью оптимизации терапии хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек допубертатного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Цель исследования – оценить эффективность лечения хронических рецидивирующих неспецифических вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Материал и методы

В исследование включены 67 девочек допубертатного возраста с рецидивирующими на фоне экстрагенитальной патологии хроническими воспалительными процессами нижних отделов половых путей, находящихся под медицинским наблюдением в учреждении здравоохранения «Витебский областной детский клинический центр» областная клиническая детская поликлиника, разделенных на 3 группы: I группа – 25 пациенток с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы; II группа – 22 девочки с аллергическими заболеваниями; III группа – 20 девочек с хронической патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом.

Лечение девочек допубертатного возраста с сочетанными хроническими неспецифическими ВВ проводили персонализировано поэтапно. Первый этап предусматривал лечение экстрагенитального заболевания, являющегося возможной причиной вульвита и вагинита, врачами-специалистами: при хронических инфекциях мочевыделительной системы – врачом-нефрологом; при атопическом дерматите – врачом-аллергологом; при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта – врачом-гастроэнтерологом; при наличии глистной инвазии – врачом-педиатром (дегельминтизация противоглистными лекарственными препаратами – пирантел, пиперазин, левамизол, мебендазол).

Второй этап был основным и предусматривал деконтаминацию вагинального биотопа с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам; устранение или уменьшение выраженности воспалительного процесса, зуда и жжения; увлажнение, смягчение кожи и слизистой вульвы и перианальной области; повышение защитных сил организма. Девочкам I группы с целью лечения хронического рецидивирующего ВВ назначали: сидячие ванночки с отваром череды по 10-15 минут 2 раза в день 5-7 дней; при наличии условно-патогенных микроорганизмов в количестве 10^4 КОЕ/мл – гель с бактериофагами для интимной гигиены по 3-5 мл на область вульвы 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1

раз в сутки – 7 дней; при наличии условно-патогенных микроорганизмов в количестве $>10^4$ КОЕ/мл – дополнительно к гелю с бактериофагами для интимной гигиены – иммуномодулирующую терапию (интерферон альфа-2b суппозитории ректальные 150 000 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней); при наличии бета-гемолитического стрептококка – дополнительно к гелю с бактериофагами и иммуномодулирующей терапии – системную антибактериальную терапию (защищенные пенициллины); при гнойных выделениях из влагалища – местную терапию антисептиками: орошение наружных половых органов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 1 раз в день в течение 5 дней или раствором бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 2 раза в день в течение 5 дней; гель с бактериофагами для интимной гигиены по 3-5 мл на область вульвы 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней.

У девочек II группы терапия хронического рецидивирующего ВВ включала: исключение контакта с аллергеном; строгое соблюдение гипоаллергенной диеты; назначение антигистаминных лекарственных препаратов в течение 2 недель в возрастных дозировках (хифенадин, диметинден, цетиризин); увлажнение, смягчение кожи и слизистой вульвы, перианальной области (вазелиновое масло 2 раза в день в течение 7 дней; или мустела стелатопия крем 2 раза в день в течение 14 дней; или липикар бальзам 2 раза в день в течение 14 дней); при среднетяжелом и тяжелом течении – топические глюкокортикостероиды (крем / мазь метилпреднизолона ацепоната 1 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 7 дней); иммуномодулирующую терапию (интерферон альфа-2b суппозитории ректальные 150 000 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней); при сопутствующей пиодермии – местную терапию антисептиками (орошение наружных половых органов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 1 раз в день в течение 5 дней или раствором бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 2 раза в день в течение 5 дней); при тяжелом затяжном течении – системную антибактериальную терапию (пенициллины, макролиды, цефалоспорины 1 и 2 поколений в возрастных дозировках) 7-10 дней.

Девочкам III группы для лечения хронического рецидивирующего ВВ назначали: сидячие ванночки с отваром череды по 10-15 минут 2 раза

в день 5-7 дней; при наличии условно-патогенных микроорганизмов в количестве $<10^4$ КОЕ/мл – гель с бактериофагами для интимной гигиены по 3-5 мл на область вульвы 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней; при наличии условно-патогенных микроорганизмов в количестве в количестве $>10^4$ КОЕ/мл – наряду с гелем с бактериофагами для интимной гигиены по 3-5 мл на область вульвы 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней иммуномодулирующую терапию (интерферон альфа-2b суппозитории ректальные 150 000 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней); при гнойных выделениях из влагалища – местную терапию антисептиками: орошение наружных половых органов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 1 раз в день в течение 5 дней или раствором бензилдиметил-миристоиламинопропиламмония 2 раза в день в течение 5 дней; гель с бактериофагами для интимной гигиены по 3-5 мл на область вульвы 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. При хроническом вульвите и хроническом вагините на фоне энтеробиоза рекомендовали сидячие ванночки с отваром череды по 10-15 минут 2 раза в день 5-7 дней; антигистаминные лекарственные препараты в течение 2 недель (хифенадин, диметинден, цетиризин).

На третьем этапе пациенткам I, II и III групп проводили восстановление колонизационной резистентности и нормоценоза влагалища путем назначения синбиотиков и пробиотиков, содержащих молочнокислые бактерии, перорально в течение 14 дней. Девочкам II группы дополнительно для стимуляции репаративных процессов назначали 10% метилурациловую мазь 2-3 раза в день в течение 14 дней; или облепиховое масло 2-3 раза в день в течение 14 дней; или декспантенол мазь 2 раза в день в течение 14 дней на пораженные участки кожи.

На всех этапах терапии воспалительного процесса нижних отделов половых путей обязательным было строгое соблюдение девочками правил личной и интимной гигиены.

Оценку эффективности лечения проводили через 14 дней, 1 и 6 месяцев после окончания полного курса на основании результатов медицинского осмотра, бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого половых органов пациентки. Результаты микроскопии мазков анализировали с учетом классификации, предложенной Коршуновым М.Л. (1990).

Для изучения видового состава и количественной оценки бактериальной микрофлоры влагалища проводили посевы отделяемого половых органов девочки на стандартные питательные среды, степень микробной обсемененности определяли в колонийобразующих единицах в перерасчете на один миллилитр вагинального отделяемого (КОЕ/мл).

Статистическую обработку полученного в ходе исследования материала проводили с помощью пакета STATISTICA 10.0 («StatSoft», США). При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables. Различия парных частотных признаков (значения до-после) в группе исследования определяли с помощью критерия Мак Немара. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Жалобы девочек сравниваемых групп с рецидивом хронического ВВ до и после лечения представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, у незначительного числа пациенток I и II групп через 14 дней после проведенной терапии имели место жалобы на зуд и жжение в области гениталий (4,0% и 4,5% соответственно), выделения из половых путей (4,0% и 4,5% соответственно), что статистически значимо ниже, чем до начала лечения. Кроме того, статистически значимо реже пациентки II группы (4,5%) предъявляли жалобы на нарушения сна ($p=0,012$), а III группы (5,0%) – на вздутие живота, запоры ($p=0,02$).

Через 1 и 6 месяцев после проведенного курса лечения ведущие клинические симптомы ВВ и общая симптоматика, свидетельствующая о нарушении адаптации, у пролеченных девочек не наблюдались, что свидетельствует о стойкой ремиссии хронического воспалительного процесса нижнего отдела половых путей у девочек допустимого возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Данные осмотра наружных половых органов у обследованных девочек до и после лечения обострения хронического ВВ представлены в таблице 2.

Результаты проведенного гинекологического осмотра показали высокую эффективность терапии во всех группах обследованных девочек через 14 дней после проведенного лечения,

Таблица 1 – Жалобы обследованных девочек с рецидивом хронического вульвовагинита до и после лечения, абс. (%)

Жалобы	I группа (n=25)				II группа (n=22)				III группа (n=20)			
	до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			до лечения	после лечения		
		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес
Зуд, жжение в области гениталий	12 (48,0)	1 (4,0) p<0,001	0	0	18 (81,8)	1 (4,5) p<0,001	0	0	15 (75,0)	0	0	0
Выделения из половых путей	18 (72,0)	1 (4,0) p<0,001	0	0	6 (27,3)	1 (4,5) p=0,026	0	0	13 (65,0)	0	0	0
Болезненное мочеиспускание	17 (68,0)	0	0	0	7 (31,8)	0	0	0	2 (10,0)	0	0	0
Повышение температуры	16 (64,0)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Боли в поясничной области	8 (32,0)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Вздутие живота, запоры	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (45,0)	1 (5,0) p=0,02	0	0
Слабость, утомляемость	10 (40,0)	0	0	0	4 (18,2)	0	0	0	2 (10,0)	0	0	0
Беспокойное поведение	4 (16,0)	0	0	0	8 (36,3)	0	0	0	10 (50,0)	0	0	0
Нарушения сна	5 (20,0)	0	0	0	10 (45,5)	1 (4,5) p=0,012	0	0	11 (55,0)	0	0	0

Примечание здесь и в табл. 2-5: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с величиной соответствующего показателя в каждой группе до лечения (критерий Мак Немара).

Таблица 2 – Данные осмотра наружных половых органов у обследованных девочек до и после лечения обострения хронического вульвита и хронического вагинита, абс. (%)

Симптомы	I группа (n=25)				II группа (n=22)				III группа (n=20)			
	до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			до лечения	после лечения		
		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес
Гиперемия вульвы	12 (48,0)	1 (4,0) p=0,004	0	0	22 (100,0)	1 (4,5) p<0,001	0	0	13 (65,0)	0	0	0
Отек вульвы	9 (36,0)	0	0	0	10 (45,5)	0	0	0	12 (60,0)	0	0	0
Гиперемия уретры	5 (20,0)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Петехиальные высыпания	9 (36,0)	0	0	0	17 (77,2)	0	0	0	13 (65,0)	0	0	0
Расчесы промежности, внутренних поверхностей бедер и вульвы	10 (40,0)	0	0	0	14 (63,6)	1 (4,5) p=0,002	0	0	14 (70,0)	0	0	0
Выделения из половых путей	20 (80,0)	1 (4,0) p<0,001	0	0	8 (36,3)	1 (4,5) p=0,034	0	0	14 (70,0)	0	0	0

а также через 1 и 6 месяцев. Через 14 дней после полного окончания курса терапии у незначительного количества девочек I и II групп отмечались гиперемия вульвы (4,0% и 4,5% соответственно), выделения из половых путей (4,0% и 4,5% соответственно), расчесы промежности, внутренних поверхностей бедер и вульвы (4,5% девочек II группы), что статистически значимо ниже, чем до лечения. У пациенток III группы через 14 дней после лечения при гинекологическом осмотре отсутствовали признаки воспаления вульвы и влагалища. Через 1 и 6 месяцев после проведенного лечения у обследованных девочек I, II и III групп при визуальном осмотре наружных половых органов исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища.

Результаты сравнительного анализа данных бактериоскопического (табл. 3, 4) и бактериологического (табл. 5) исследований после лечения также показали эффективность применения персонифицированного подхода к терапии рецидивирующего на фоне соматической патологии хронического ВВ у девочек допубертатного возраста.

Так, у пациенток всех групп через 14 дней после проведенного лечения при микроскопии вагинальных мазков отсутствовал их воспалительный характер и статистически значимо чаще, чем до лечения, отмечался нормоценоз влагалища: в I группе – в 5,7 раза чаще ($p < 0,001$), во II группе – в 2,7 раза чаще ($p = 0,034$), в III группе – в 4,0 раза чаще ($p < 0,001$). Через 1 и 6 месяцев после лечения у девочек всех обследуемых групп при микроскопии вагинального секрета имел место нормоценоз.

Во всех группах обследованных девочек через месяц после лечения отмечалось отсутствие микробной колонизации *Enterococcus spp*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Gardnerella vaginalis*. Сократилась микробная колонизация *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophiticis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*. При этом следует отметить, что флора, присутствующая во влагалище девочек после лечения рецидива хронического воспалительного процесса вульвы и влагалища, характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2 КОЕ).

Необходимо отметить, что все девочки I, II и III групп хорошо переносили проводимую терапию, у них отсутствовали нежелательные реакции и индивидуальная непереносимость.

Таким образом, предложенный алгоритм лечения девочек допубертатного возраста с рецидивами хронических ВВ на фоне сопутствующей экстрагенитальной патологии, включающий противовоспалительное лечение, восстановление колонизационной резистентности и нормоценоза влагалища, улучшение трофики и стимуляцию репаративных процессов на фоне обязательного комплексного оздоровления ребенка врачами-специалистами по профилю фоновой патологии, позволяет добиться стойкой ремиссии воспалительного процесса, что является важным для формирования репродуктивной системы и сохранения репродуктивного здоровья в последующем.

Заключение

Лечение хронического рецидивирующего вульвовагинита у девочек допубертатного возраста должно проводиться персонифицировано в зависимости от соматической патологии, на фоне которой возникает рецидив вульвовагинита, с учетом междисциплинарного подхода поэтапно: I этап – лечение заболеваний, являющихся возможной причиной вульвита и вагинита, врачами-специалистами соответствующего профиля; II этап – основной – деконтаминация вагинального биотопа с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам, устранение или уменьшение выраженности клинических проявлений воспалительного процесса, увлажнение, смягчение кожи и слизистой вульвы и перианальной области, повышение защитных сил организма; III этап – восстановление колонизационной резистентности и нормоценоза влагалища, стимуляция репаративных процессов с обязательным строгим соблюдением правил личной и интимной гигиены на всех этапах терапии.

Персонифицированная терапия хронических рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста с сопутствующей соматической патологией позволяет добиться стойкой ремиссии воспалительного процесса через месяц после лечения, о чем свидетельствует нормализация клинических (отсутствие жалоб и клинических проявлений вульвовагинита) и микробиологических (нормоценоз влагалища, отсутствие микробной колонизации *Enterococcus spp*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Gardnerella vaginalis*, а также снижение микробной колонизации другой флоры, присутствующей

Таблица 3 – Микроскопические типы вагинальных мазков у обследованных пациенток до и после лечения, абс. (%)

Тип мазка	I группа (n=25)				II группа (n=22)				III группа (n=20)			
	до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			до лечения	после лечения		
		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес
Нормоценоз	3 (12,0)	17 (68,0) p<0,001	25 (100,0) p<0,001	25 (100,0) p<0,001	7 (31,8)	19 (86,4) p=0,034	22 (100,0) p<0,001	22 (100,0) p<0,001	4 (20,0)	16 (80,0) p<0,001	20 (100,0) p<0,001	20 (100,0) p<0,001
Переходный тип	-	8 (32,0)	0	0	10 (45,5)	3 (13,6) p=0,053	0	0	0	4 (20,0)	0	0
Воспалительный характер	22 (88,0)	0	0	0	5 (22,7)	0	0	0	16 (80,0)	0	0	0

Таблица 4 – Бактериоскопическая характеристика вагинальных мазков у обследованных пациенток до и после лечения, %

Бактериоскопические показатели	I группа (n=25)				II группа (n=22)				III группа (n=20)			
	до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			до лечения	после лечения		
		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес		14 сут	1 мес	6 мес
Лейкоциты:												
1-3 в п/зр	12,0	68,0*	96,0*	100,0*	31,8	72,7*	100,0*	100,0*	15,0	85,0*	100,0*	100,0*
15-30 в п/зр	12,0	24,0	4,0*	0	45,5	22,8	0	0	10,0	5,0	0	0
>30 в п/зр	76,0	8,0*	0	0	22,7	4,5	0	0	75,0	10,0*	0	0
Слизь:												
-	0	0	100,0	100,0	0	86,3	100,0	100,0	0	0	100,0	100,0
+	16,0	92,0*	0	0	72,7	13,7*	0	0	15,0	85,0*	0	0
++	0	8,0	0	0	27,3	0	0	0	25,0	15,0	0	0
+++	84,0	0	0	0	0	0	0	0	60,0	0	0	0
Эпителий:												
3-4 в п/зр	16,0	88,0*	100,0*	100,0*	0	72,8	100,0	100,0	55,0	80,0	100,0*	100,0*
5-6 в п/зр	64,0	12,0*	0	0	81,8	22,7*	0	0	-	15,0	0	0
7-8 в п/зр	20,0	0	0	0	18,2	4,5	0	0	45,0	5,0*	0	0
Дегенеративно и реактивно измен. клетки:												
скудно	16,0	72,0*	100,0*	100,0*	-	81,9	100,0	100,0	55,0	80,0	100,0*	100,0*
умеренно	12,0	20,0	0	0	4,5	4,5	0	0	5,0	10,0	0	0
значительно	72,0	8,0*	0	0	95,5	13,6*	0	0	40,0	10,0*	0	0
Флора:												
смешанная	68,0	8,0*	0	0	22,7	9,1	0	0	50,0	10,0*	0	0
кокковая	12,0	88,0*	100,0*	100,0*	77,3	90,9	100,0	100,0	15,0	85,0*	100,0*	100,0*
палочковая	20,0	4,0	0	0	0	0	0	0	35,0	5,0	0	0
Фагоцитоз												
-	16,0	88,0*	100,0*	100,0*	86,4	100,0	100,0	100,0	25,0	100,0*	100,0*	100,0*
+++	84,0	12,0*	0	0	13,6	0	0	0	75,0	0	0	0

Таблица 5 – Микробный пейзаж обследованных пациенток до лечения и спустя 1 месяц после лечения, абс (%)

Микроорганизмы	Обследованные пациентки					
	I группа (n=25)		II группа (n=22)		III группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Klebsiella spp.	3 (12,0)	1 (4,0), p=0,158	-	-	3 (15,0)	1 (5,0), p=0,158
Citrobacter spp.	-	-	-	-	1 (5,0)	1 (5,0)
Proteus spp.	5 (20,0)	1 (4,0), p=0,046	2 (9,1)	1 (4,5), p=0,318	2 (10,0)	0
Staphylococcus aureus	4 (16,0)	1 (4,0), p=0,084	3 (13,6)	0	1 (5,0)	0
Staphylococcus epidermidis	13 (52,0)	4 (16,0), p=0,046	8 (36,4)	2 (9,1), p=0,318	3 (15,0)	1 (5,0), p=0,158
Staphylococcus saprophiteticus	4 (16,0)	1 (4,0), p=0,084	8 (36,4)	2 (9,1), p=0,318	3 (15,0)	1 (5,0), p=0,158
Streptococcus haemolyticus	2 (8,0)	0	-	-	1 (5,0)	0
Streptococcus nonhaemolyticus	-	-	-	-	3 (15,0)	1 (5,0), p=0,158
Enterococcus spp.	8 (32,0)	0	3 (13,6)	0	6 (30,0)	0
Escherichia coli	12 (48,0)	0	2 (9,1)	0	15 (75,0)	0
Corynebacterium spp.	-	-	-	-	2 (10,0)	0
Candida albicans	6 (24,0)	0	8 (36,4)	0	3 (15,0)	0
Gardnerella vaginalis	2 (8,0)	0	2 (9,1)	0	2 (10,0)	0

во влагалище девочек, до 10^2 КОЕ/мл) показателей, а также получить позитивный протективный (отсутствие рецидивов заболевания в течение 6 месяцев динамического медицинского наблюдения) эффект.

Литература

1. Казакова, А. В. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Л. В. Лимарева. Чебоксары : Среда, 2020. 184 с.
2. Brander, E. P. A. Prepubertal vulvovaginitis / E. P. A. Brander, S. K. McQuillan // Canadian Med. Assoc. J. 2018 Jul. Vol. 190, N 26. Art. E800.
3. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children / F. Cemek [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2016 Jun. Vol. 29, N 3. P. 223–227.
4. Loveless, M. Vulvovaginitis-presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology / M. Loveless, O. Myint // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018 Apr. Vol. 48. P. 14–27.
5. Хурасева, А. Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии / А. Б. Хурасева // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2014. № 3. С. 45–50.
6. Гуркин, Ю. А. Гинекология детского и подросткового
7. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике вульвовагинита у девочек в раннем детстве : учеб.-метод. пособие / Н. А. Кохреидзе [и др.]. Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2018. 24 с.
8. Чеботарева, Ю. Ю. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // Нефрология. 2018. Т. 2, № 5. С. 71–76.
9. Некоторые особенности патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / А. Г. Карапетян-Миценко [и др.] // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2016. № 3. С. 30–31.
10. Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня // Мед. совет. 2019. № 2. С. 53–60.
11. Кохреидзе, Н. А. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей / Н. А. Кохреидзе, Г. Ф. Кутушева // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2015. № 5. С. 36–45.
12. Эффективность программы комбинированной иммунотерапии рецидивирующего хронического неспецифического вульвовагинита у иммунокомпрометированных девочек / И. В. Нестерова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 2. С. 35–42.
13. Лефитов, Г. М. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у дошкольниц с различными формами

- пиелонефрита / Г. М. Лефитов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // Нефрология. 2017. Т. 21, № 5. С. 59–64.
14. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls / G. Randelović [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2012 Aug. Vol. 171, N 8. P. 1203–1208.
15. Чеботарева, Ю. Ю. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // Мед. совет. 2018. № 13. С. 124–129.

Поступила 20.06.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV. Inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls: prognosis and prevention. Cheboksary, RF: Sreda; 2020. 184 p. (In Russ.)
2. Brander EPA, McQuillan SK. Prepubertal vulvovaginitis. Canadian Med Assoc J. 2018 Jul;190(26):E800. doi: 10.1503/cmaj.180004
3. Cemek F, Odabaş D, Şenel Ü, Kocaman AT. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Jun;29(3):223-7. doi: 10.1016/j.jpag.2015.07.002
4. Loveless M, Myint O. Vulvovaginitis-presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr;48:14-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.014
5. Khuraseva AB. Risk factors for persistence of vulvovaginitis in girls and optimization of therapy. Reproaktiv Zdorov'e Detei Podrostkov. 2014;(3):45-50. (In Russ.)
6. Gurkin YuA, Rukhlyada NN. Pediatric and adolescent gynecology: ruk dlya vrachei. Moscow, RF: MIA; 2019. 392 p. (In Russ.)
7. Kokhraidze NA, Gurkin YuA, Kutusheva GF, Mironova AV. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention of vulvovaginitis in girls in early childhood: ucheb-metod posobie. St. Petersburg, RF: SPbGPMU; 2018. 24 p. (In Russ.)
8. Chebotareva YuYu, Letifov GM, Kostoeva ZA. Some aspects of chronicization of vulvovaginitis in girls with urinary infections. Nefrologiya. 2018;2(5):71-6. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76. (In Russ.)
9. Karapetyan-Mitsenko AG, Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA, Letifov GM. Some features of vulvar and vaginal pathology in preschool girls with various diseases of urinary system organs. Reproaktiv Zdorov'e Detei Podrostkov. 2016;(3):30-1. (In Russ.)
10. Microbiota disorders as an interdisciplinary problem at the global level. Med Sovet. 2019;(2):53-60. (In Russ.)
11. Kokhraidze NA, Kutusheva GF. Iatrogenic causes of prolonged vulvovaginitis in children. Reproaktiv Zdorov'e Detei Podrostkov. 2015;(5):36-45. (In Russ.)
12. Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Lomtadidze LV, Krutova VA, Shuvalov AN, i dr. Efficacy of the program of combined immunotherapy of recurrent chronic nonspecific vulvovaginitis in immunocompromised girls. Vopr Ginekologii Akusherstva Perinatologii. 2018;17(2):35-42. (In Russ.)
13. Lefitov GM, Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA. Features of complex treatment of vulvovaginitis in preschool girls with different forms of pyelonephritis. Nefrologiya. 2017;21(5):59-64. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-85. (In Russ.)
14. Randelović G, Mladenović V, Ristić L, Otašević S, Branković S, Mladenović-Antić S, et al. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. Eur J Pediatr. 2012 Aug;171(8):1203-8. doi: 10.1007/s00431-012-1705-9
15. Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA, Letifov GM. A multidisciplinary approach to addressing bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. Med Sovet. 2018;(13):124-9. (In Russ.)

Submitted 20.06.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

Ю.И. Щитенко – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
e-mail: t-e-m-a@mail.ru – Щитенко Юлия Игоревна;
Н.П. Жукова – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Yu.I. Shchitenko – lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
e-mail: t-e-m-a@mail.ru – Yuliya I. Shchitenko;
N.P. Zhukova – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.66>

Результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами

А.Г. Чиж, П.Д. Демешко, О.А. Гиземова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 66-77.

The outcomes of treating patients with resectable brain metastases

A.G. Chyzh, P.D. Dziameshka, V.A. Hizemava

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):66-77.

Резюме.

Цель – изучить эффективность лечения резектабельных метастазов головного мозга на крупной когорте пациентов и оценить частоту осложнений после проведенного лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные литературы, посвящённые лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга, а также собственный опыт. В исследование включены 124 пациента с интракраниальными метастазами различных первичных опухолей, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова с 2011 по 2018 гг. Всем пациентам проведена хирургическая резекция метастазов, а в послеоперационном периоде, при радиочувствительных опухолях, использовалась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на весь головной мозг. Изучены показатели общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной инцидентности (КИ) локального рецидива. Определена частота осложнений лечения.

Результаты. Медиана наблюдения за пациентами составила 48,6 месяца. Кумулятивная инцидентность локальных рецидивов в сроки 6, 12 и 24 месяца в исследуемой группе составила $23,5\% \pm 3,9\%$, $39,8\% \pm 4,7\%$ и $48,5\% \pm 5,1\%$. Медиана времени появления рецидива - 5,1 месяца. Лептоменингеальная диссеминация выявлена у 10 пациентов (8,1%).

Медиана ОВ составила 17,1 месяца. Наилучшие показатели ОВ получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца). Медианы ОВ пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой и другими опухолями составили 18,8, 20,5, 10,7 и 14,0 месяцев соответственно. Осложнения лечения зафиксированы у 13 человек (10,5% случаев), все менее III степени тяжести по классификации Clavien - Dindo.

Заключение. В работе на крупной выборке продемонстрированы результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами. При применении стандартного подхода (комбинация хирургической резекции и ДЛТ на весь головной мозг) достигнуты относительно удовлетворительные показатели ОВ. В то же время данное лечение сопряжено с высоким риском когнитивно-мнестических нарушений и низким уровнем локального контроля. В связи с этим актуальным является поиск альтернативных способов комбинированной терапии интракраниальных метастазов.

Ключевые слова: интракраниальные метастазы, хирургическая резекция, комбинированная терапия, лучевая терапия.

Abstract.

Objectives. To study the effectiveness of resectable brain metastases treatment in a large cohort of patients and to evaluate the complications rate after it.

Material and methods. We have analysed publications dedicated to brain metastases therapy and our own experience in N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. We included in our study 124 patients for whom surgical resection was performed during the period from 2011 to 2018. Adjuvant whole brain radiation therapy was used for radiosensitive tumors. The indices of overall survival (OS) and cumulative incidence of local recurrence were assessed. Treatment complications rate was studied as well.

Results. Median duration of the patients' follow-up was 48.6 months. Cumulative incidence of local recurrences in the studied group for 6, 12 and 24 months was 23.5%±3.9%, 39.8%±4.7% and 48.5%±5.1%. Median time of local recurrence appearance made up 5.1 months. Leptomeningeal dissemination was revealed in 10 patients (8.1%).

Median OS for the entire cohort was 17.1 months. The highest levels of OS were achieved in patients with renal cancer (median OS – 23.9 months). In patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma and other tumor medians of OS made up 18.8, 20.5, 10.7 and 14.0 months, accordingly. Complications rate was 10.5% (13 patients), all complications observed were less than grade 3 according to the Clavien - Dindo classification.

Conclusions. The results of therapy for resectable brain metastases in a large cohort of patients have been demonstrated. Relatively good OS indices were achieved after standard combined therapy (surgical resection and whole brain radiation therapy). At the same time such therapy is associated with a high risk of cognitive-mnemonic functions disturbances and low rate of local control. For these reasons it's important to search for alternative variants of combined therapy for brain metastases.

Keywords: cerebral metastases, surgical resection, combined therapy, radiation therapy.

Введение

Метастазы являются самыми распространёнными внутричерепными опухолями. При этом точная оценка заболеваемости затруднена ввиду отсутствия отдельного учёта данной патологии, а также разнообразия клинических проявлений метастатического поражения головного мозга (МППГМ). В РБ отдельный статистический анализ частоты МППГМ на сегодняшний день не ведётся. В РФ частота церебрального метастазирования оценивается в 45,8 новых случаев на 100 тысяч населения ежегодно, в США – около 60 человек на 100 тысяч населения [1-5]. Учитывая разную заболеваемость первичными опухолями и разную степень нейротропизма, в клинической практике наиболее часто встречаются метастазы немелкоклеточного рака легкого, молочной железы и меланомы.

В последние десятилетия наблюдается увеличение частоты выявления церебральных метастазов, что связано как с широкой доступностью нейровизуализации, так и с достижениями в системном лечении экстракраниального опухолевого процесса [4]. По данным Smedby K.E. et al [2], частота выявления МППГМ удвоилась за 20-летний период с 7 до 14 пациентов на 100000.

Наиболее часто МППГМ развивается в возрастной популяции 50-70 лет [6]. Среди молодых наиболее подвержены развитию метастазов пациенты, страдающие трипл-негативным и HER2 позитивным раком молочной железы [7-10]. Установлено, что у 46-53% таких пациентов возникают метастазы в головном мозге [11-13].

Метастатическое поражение головного мозга может быть представлено как в виде одной опухоли (37-50% случаев), так и в виде множествен-

ного процесса (50-63%) [1, 14]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости одиночных метастазов при раке молочной железы, почки, простаты и матки. Хориокарцинома и меланома чаще сопровождаются множественными метастазами в ЦНС [15].

Развитие МППГМ связано с высокой заболеваемостью и смертностью. При проведении специального лечения общая выживаемость (ОВ) пациентов по данным исследований на больших выборках (около 2000 пациентов) составила 136 и 195 дней [15, 16]. Относительно высокая ОВ характерна только для небольшой части пациентов – более 5 лет у 2,9% и более 10 лет у 1,2% [15].

Для формирования оптимального подхода к лечению пациентов с МППГМ необходимо определение прогностических факторов заболевания, которые влияют на ОВ пациентов. С этой целью используются различные функциональные шкалы прогноза (RPA, GPA, DS-GPA) [17]. Использование указанных индексов имеет ряд ограничений, что связано с отсутствием учёта неврологического статуса и анатомо-функциональных характеристик метастаза в головном мозге. При этом неврологический дефицит, отрицательно влияющий на качество жизни, имеется у 90% пациентов с метастазами в головном мозге [18].

Важной проблемой является выбор критериев эффективности терапии. Учитывая, что значимое количество пациентов с пролеченными метастазами в головном мозге умирают от системного прогрессирования опухолевого процесса, использование такого показателя, как ОВ не полностью отражает успех лечения метастазов в головном мозге. В связи с этим были предложены

критерии RANO-ВМ, требующие валидации в будущих исследованиях [19].

Другой проблемой является включение в протоколы и клинические исследования пациентов с множественными гистологическими вариантами первичных опухолей. Объясняется это сложившейся практикой отождествления разных по происхождению метастазов, локализованных в ЦНС. В то же время, гистологическая принадлежность метастаза важна для разработки плана лечения, так как разные церебральные метастазы по-разному отвечают на радиационное и химиотерапевтическое воздействия. Например, метастазы саркомы, рака почки и меланомы относительно резистентны к облучению всего головного мозга (ОВГМ), но при этом чувствительны к стереотаксической радиохирургии (СРХ).

При прогнозировании течения МПГМ важно выделение двух условных вариантов неблагоприятного исхода, таких как смерть от системных проявлений опухолевого процесса и смерть от неврологических осложнений, обусловленных метастазом в головном мозге. Установлено, что смерть от неврологических осложнений происходит примерно в 52% случаев [20, 21].

Таким образом, значительная гетерогенность популяции пациентов с МПГМ обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к лечению с использованием данных современных исследований. Выбор более агрессивной тактики оправдан при доминантном поражении ЦНС, а для достижения наилучших результатов и обеспечения максимальной продолжительности жизни пациентов с МПГМ требуется комбинация методов (хирургия, СРХ, ОВГМ, системная терапия).

Целью данной работы явилось изучение эффективности лечения резектабельных метастазов головного мозга на крупной когорте пациентов и оценка частоты осложнений после проведенного лечения.

Материал и методы

Материалом для ретроспективного исследования послужили данные 124 пациентов, оперированных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период с 2011 по 2018 гг. по поводу метастатического поражения головного мозга. Общее число метастазов в головном мозге на момент первой операции у одного пациента не превышало 3, не имелось экстракраниальной прогрессии (отсутствовало экстракраниальное поражение либо

имелись резервы системной терапии). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем пациентам исследуемой когорты проведена хирургическая резекция одного или более метастазов в головном мозге с использованием стандартной микрохирургической техники. Для планирования доступа применялась нейронавигационная станция. При наличии технической возможности удаление метастаза проводилось единым блоком, однако в ряде случаев (отсутствие чётких границ, мягкая консистенция и большие размеры метастаза) моноблочное удаление было невозможно и опухоль фрагментировалась либо использовался ультразвуковой диссектор-аспиратор. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, выполнялась МР-трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг.

При развитии локального рецидива и появлении новых метастазов пациентам проводилось повторное оперативное вмешательство (29 случаев, 23,4% от всех пациентов), использовалась СРХ (22 случая, 17,7% от всех пациентов) либо комбинация методов. «Спасительное» ОВГМ применялось у 19 пациентов (15,3%) при вторичном лептоменингеальном поражении и невозможности проведения локальных методов лечения.

За начало наблюдения принималась дата первой операции, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана-Мейера, оценка статистических различий проводилась с помощью log-rank теста. Данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные. Для статистического анализа использован программный комплекс SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Локальные рецидивы после хирургической резекции развились в 43,5% случаев (54 пациента), лептоменингеальное прогрессирование – в 8,1% случаев (10 пациентов). Появление новых паренхиматозных метастазов в головном мозге отмечено у 30,6% (38 пациентов). Таким образом, общая доля пациентов с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первичного лечения составила 58,9%.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов	124
Пол:	
Мужской, абс. (%)	64 (51,6%)
Женский, абс. (%)	60 (48,4%)
Медиана возраста (разброс значений), годы	57 (37-83)
<65, абс. (%)	85 (68,5%)
≥65, абс. (%)	39 (31,5%)
Локализация первичной опухоли:	
Рак легкого немелкоклеточный, абс.	31 (25,0%)
Рак молочной железы, абс. (%)	35 (28,2%)
Рак почки, абс. (%)	20 (16,1%)
Меланома, абс. (%)	10 (8,1%)
Другие, абс. (%)	28 (22,6%)
В том числе, абс.	
Колоректальный рак	9
Рак желудка и пищевода	2
Рак шейки и тела матки, рак яичников	6
Саркомы	3
Мелкоклеточный рак лёгкого	5
Рак надпочечника	1
Первичный очаг не установлен	2
Число метастазов на момент первой операции у одного пациента	
1, абс. (%)	105 (84,7%)
2, абс. (%)	16 (12,9%)
3, абс. (%)	3 (2,4%)
Супратенториальная локализация метастазов, абс. (%)	94 (75,8%)
Инфратенториальная локализация метастазов, абс. (%)	30 (24,2%)
Адьювантное ОВГМ после операции не проводилось, абс. (%)	56 (45,2%)
Адьювантное ОВГМ после операции проводилось, абс. (%)	68 (54,8%)
Локальные методы лечения (СРХ, повторная хирургия) не использовались, абс. (%)	73 (58,9%)
Локальные методы лечения (СРХ, повторная хирургия) использовались, абс. (%)	51 (41,1%)

Периоперационная летальность в исследуемой группе отсутствовала. Послеоперационные осложнения диагностированы у 13 пациентов (10,5% случаев), все менее III степени тяжести по классификации Clavien-Dindo. При этом некоторые осложнения имели этиологическую связь друг с другом, так в одном случае менингит был связан с эпизодом ликвореи, а кровоизлияние в полость резекции привело к развитию неврологической симптоматики. Подробная характеристика развившихся осложнений приведена в таблице 2.

Медиана ОВ в исследуемой когорте составила 17,1 месяца, 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – 67,2±4,3%, 36,9±4,4% и 29,6±4,2% соответственно. График ОВ для всей когорты пациентов представлен на рисунке 1.

Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца, 1-годовалая и 3-летняя

выживаемость – 85,0±8,0% и 40,0±11,0%, соответственно), рака молочной железы (медиана ОВ 20,5 месяца, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – 73,7±7,5% и 43,1±8,6% соответственно), а также рака лёгкого (медиана ОВ 18,8 месяцев, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – 61,7±8,7% и 27,6±8,3% соответственно).

Медианы ОВ пациентов с меланомой и другими опухолями составили 10,7 и 14,0 месяцев соответственно (1-годовалая – 40,0±15,5% и 20,0±12,6% соответственно; а 3-летняя – 62,2±9,5% и 8,8±5,8). График ОВ пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования представлен на рисунке 2.

Обсуждение

Для достижения наилучших результатов и обеспечения максимальной продолжительности жизни пациентов с МПМ требуется комбинация методов

Таблица 2 – Послеоперационные осложнения

Осложнения	Количество пациентов
Кровоизлияние в полость резекции	6 (4,8%)
Менингит	2 (1,6%)
Ликворея	2 (1,6%)
Напряжённая ликворная киста	1 (0,8%)
Расхождение краев раны	1 (0,8%)
Грубая неврологическая симптоматика	4 (3,2%)

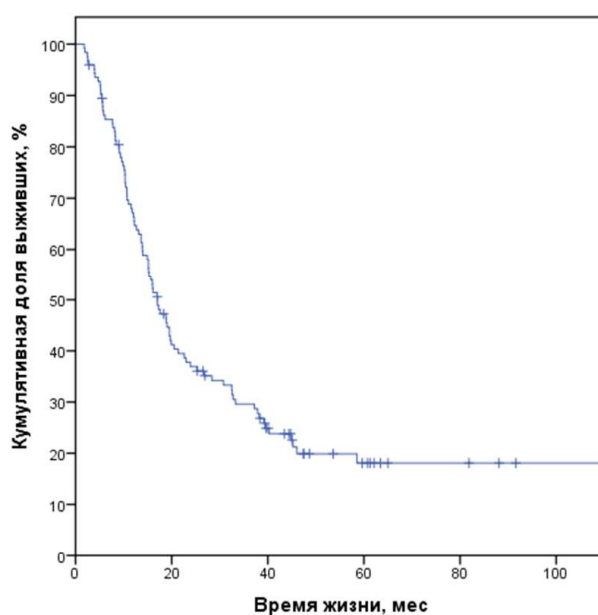


Рисунок 1 – Общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения резектабельных интракраниальных метастазов

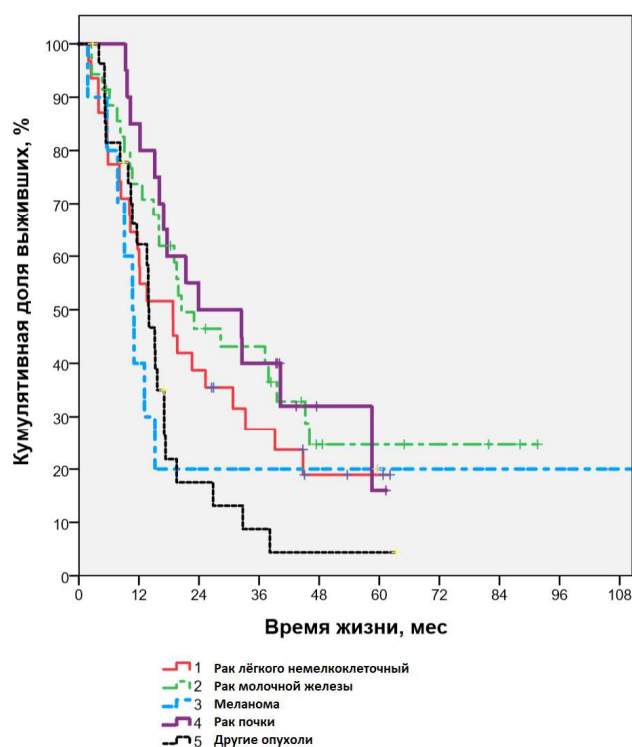


Рисунок 2 – Зависимость общей выживаемости от первичного источника метастаза

(хирургия, ОБГМ, СРХ, а также системная терапия при наличии эффективного препарата).

Эффективность каждого из этих методов, а также их комбинаций, исследовалась в большом количестве работ, но несмотря на это до сих пор существуют значительные противоречия в выборе оптимальной тактики лечения.

Хирургическая резекция обладает рядом преимуществ перед другими методами. Удаление метастаза позволяет одномоментно снизить повышенное внутричерепное давление, устранить раздражение мозговой ткани, восстановить ликвородинамику и купировать рефрактерные к консервативному лечению судорожные приступы. Только хирургическое вмешательство позволяет получить материал для гистологической верификации. При развитии неврологического дефицита и дислокационных синдромов проведение операции может рассматриваться как единственный вариант лечения.

В пользу применения комбинированного лечения метастазов (хирургическая резекция и лучевая терапия) свидетельствуют данные двух исследований 1 класса доказательности, оба с небольшим объемом испытуемых (Patchell, 1990) [22].

Необходимость хирургического лечения определяется многими факторами, одним из наиболее важных является ожидаемая продолжительность жизни с учетом активности первичного процесса. С этой целью используются прогностические шкалы (RPA, GPA, DS-GPA). Пациенты из класса RPA 1 являются хорошими кандидатами для удаления метастаза, в то же время для пациентов с прогностическим классом RPA 3 положительный эффект от операции вероятнее всего не реализуется, так как ожидаемая продолжительность жизни не превышает 3-4 месяца.

Развитие современных нейрохирургических технологий улучшило результаты оперативного лечения пациентов с МППМ [23]. Рутинное использование нейронавигации позволяет оптимизировать хирургический доступ, а также потенциально уменьшить риска неврологического дефицита и травматичность операции. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, используется нейрофизиологический мониторинг. По данным некоторых авторов эта методика позволяет добиться отличных функциональных результатов даже при проведении «супрамаргинальных резекций» [24, 25].

Описано применение флуоресцирующих маркеров при резекции метастазов. К ним отно-

сят флуоресцеин и 5-аминолевуленовую кислоту. Флуоресцеин накапливается в зонах нарушенного ГЭБ, в то время как 5-аминолевуленовая кислота обладает большей специфичностью к опухолевым клеткам [26, 27]. Однако указанные маркеры имеют низкую чувствительность к остаточным частям опухоли на фоне эффекта флуоресценции паратуморозных тканей [28].

Стоит отметить, что влияние описанных выше современных технологий на выживаемость и качество жизни остается не выясненным и требует дополнительных исследований.

Важную роль хирургическое лечение играет при наличии неврологического дефицита. Так, в исследовании P. Schodel на когорте из 206 пациентов с МППМ в 56,8% случаев отмечалось улучшение после операции. При этом корреляции с прогностическим индексом RPA не отмечено. Наибольший эффект наблюдался при наличии гемипареза и повышенного внутричерепного давления [29].

Хирургическая резекция внутричерепного метастаза в самостоятельном варианте сопряжена с высоким риском локального рецидива. Вероятность рецидива зависит от выборки пациентов, включенных в исследование, и срока наблюдения.

Так, по данным R. A. Patchell et al., частота интракраниального прогрессирования после проведения хирургической резекции без последующей лучевой терапии составила 70%, при этом локальная прогрессия наблюдалась у 46% пациентов [22]. В рандомизированном исследовании M. Kocher et al. [30] вероятность локального рецидива в группе наблюдения после макроскопически полного удаления метастаза составила 47% при сроке наблюдения 1 год и 59% при 2-летнем периоде наблюдения, а риск появления новых очагов – 42%. Подобные данные были продемонстрированы и другими исследователями [31, 32].

Важным фактором, влияющим на вероятность возникновения рецидива, являются технические аспекты проведения операции [33, 34]. Установлено, что удаление опухоли «единым блоком» имеет преимущество перед фрагментированием, что выражается в снижении частоты локальных рецидивов в 1,7 раза.

Стоит отметить, что зачастую удаление единым блоком не выполнимо в связи с консистенцией и размерами опухоли, а также ее нахождением в функционально-значимой зоне головного мозга [32]. Так, в одном ретроспективном исследовании

довании у 79,7% пациентов удаление опухоли сопровождалось её фрагментированием [35].

Развитие локальных рецидивов после хирургического лечения МПГМ можно объяснить опухолевой инфильтрацией ткани мозга, степень которой зависит от гистологического типа новообразования, достигая для агрессивных опухолей 3 мм от краев хирургического ложа [35].

Другим фактором, определяющим риск локального рецидива, является макроскопически неполная резекция метастаза. Так, при рутинном использовании послеоперационного МРТ примерно в 20% случаев выявляется остаточный компонент опухоли [36].

Важной проблемой при лечении МПГМ является поражение оболочек, возникающее после хирургической резекции. Сама по себе операция значимо повышает риск лептоменингеального метастазирования (ЛМ), что было показано на большой выборке пациентов при сравнении группы комбинированного лечения (хирургическое лечение и СРХ) и группы СРХ [37]. По данным разных авторов частота поражения оболочек при оперативном лечении без адьювантного ОВГМ составляет от 13% до 35% при среднем сроке появления 6 месяцев [38-40].

При этом выявлено статистически значимое повышение риска в случаях, когда метастазы имеют связь с ликворными пространствами (контактируют или вовлекают желудочковую систему или субарахноидальное пространство). Независимым фактором риска является хирургическая техника (отмечено повышение числа ЛМ при невозможности удаления метастаза одним блоком и использовании УЗИ-аспиратора [41]. Другими важными факторами, ассоциированными с 2-кратным увеличением риска ЛМ, являются структурные особенности самого метастаза – кистозная структура и кровоизлияние в опухоль. При комбинации указанных факторов риск ЛМ увеличивается в 4 раза [35]. Гистологическая принадлежность метастазов также определяет частоту послеоперационного ЛМ – известно, что чаще оболочки поражаются при раке молочной железы и мелкоклеточном раке лёгкого.

С целью улучшения контроля над метастатическим процессом в головном мозге после хирургического лечения используется лучевая терапия. На текущий момент стандартным видом адьювантного лечения служит ОВГМ.

Принцип использования данной комбинации заключается в предположительном воздействии

на микроскопические скопления опухолевых клеток в зоне операции и в отдаленных областях головного мозга. Необходимость применения такого подхода при ограниченном количестве метастазов исследовалась рядом авторов [30, 42, 43]. Установлено, что использование ОВГМ снижает количество локальных рецидивов и частоту появления новых метастазов. Так, R. A. Patchell et al. [42] в рандомизированном исследовании показали снижение риска локальных рецидивов до 10%, а дистантных до 14%, а M. Kocher et al. [30] – до 27% и 23%, соответственно. При этом влияния ОВГМ на ОВ и функциональный статус пациентов выявлено не было [44].

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов ОВГМ является снижение когнитивных функций, при этом частота выявления данных нарушений зависит от применяемой методики тестирования и может достигать 85% при измерении через один год после облучения [31, 45]. Когнитивная дисфункция проявляется ослаблением кратковременной памяти и внимания, а в наиболее неблагоприятном варианте может развиваться деменция, частота которой составляет до 5% [46].

В настоящее время идёт разработка новых подходов (использование особых режимов облучения, нейропротекции) для минимизации отрицательного влияния ОВГМ. Доказан положительный эффект приёма мемантина [47] и проведения ОВГМ без вовлечения гиппокампа [48-50].

Следует учитывать, что многие из пациентов с МПГМ не доживают до поздних осложнений, развивающихся, как правило, после 6 месяцев от начала лечения.

ОВГМ до настоящего времени используется не только в качестве адьювантной терапии в послеоперационном периоде, но и в самостоятельном варианте, при множественных (>10 очагов) церебральных метастазах и очагах размером >3 см в максимальном диаметре, недоступных хирургическому вмешательству, а также при лептоменингеальной прогрессии и метастазах мелкоклеточного рака легкого [51].

Недостатки ОВГМ привели к поиску альтернативных вариантов. Применение СРХ в составе комбинированного метода является эффективной стратегией и призвано уменьшить количество побочных эффектов ОВГМ. При этом возможно использование СРХ в качестве адьювантного и неадьювантного воздействия. Эффективность данных методик в настоящее время активно исследуется.

Проведенный нами анализ подтверждает возможность достижения относительно высоких значений ОВ (медиана ОВ составила 17,1 месяца) после хирургической резекции ограниченного числа метастазов (1-3) в головном мозге, при небольшом числе осложнений (10,5%), что соответствует данным мировой литературы. Показано, что одним из основных факторов, влияющих на течение метастатического процесса в головном мозге, является тип первичной опухоли. Наиболее высокие показатели ОВ в нашем наблюдении получены при лечении метастазов рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца).

В нашем исследовании локальные рецидивы после хирургического удаления метастаза выявлены в 48,5% случаев на сроке 24 месяца, а частота лептоменингеального прогрессирования составила 8,1% за весь период наблюдения.

Высокая частота интракраниального прогрессирования после стандартного лечения, а также неблагоприятные последствия для когнитивного статуса со снижением качества жизни пациентов, определяют необходимость поиска альтернативных методик, позволяющих улучшить интракраниальный контроль и уменьшить риск когнитивно-мнестических нарушений.

Заключение

В работе на крупной выборке продемонстрированы результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами. При применении общепринятого лечения (комбинация хирургической резекции и облучения всего головного мозга) медиана общей выживаемости составила 17,1 месяца. В то же время такой подход сопряжен с высоким риском когнитивно-мнестических нарушений и низким уровнем локального контроля. Актуальным является поиск альтернативных способов комбинированной терапии интракраниальных метастазов.

Литература

- Gavrilovic, I. T. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology / I. T. Gavrilovic, J. B. Posner // *J. Neurooncol.* 2005 Oct. Vol. 75, N 1. P. 5–14.
- Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006 / K. E. Smedby [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2009 Dec. Vol. 101, N 11. P. 1919–1924.
- Alexandru, D. Epidemiology of central nervous system metastases / D. Alexandru, D. A. Bota, M. T. Linskey // *Prog. Neurol. Surg.* 2012. Vol. 25. P. 13–29.
- Pope, W. B. Brain metastases: neuroimaging / W. B. Pope // *Handb. Clin. Neurol.* 2018. Vol. 149. P. 89–112.
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. Дата доступа: 15.06.2023.
- Johnson, J. D. Demographics of brain metastasis / J. D. Johnson, B. Young // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1996 Jul. Vol. 7, N 3. P. 337–344.
- Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases / Y. L. Tham [et al.] // *Cancer.* 2006 Aug. Vol. 107, N 4. P. 696–704.
- Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer / Z. Gabos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2006 Dec. Vol. 24, N 36. P. 5658–5663.
- Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases / S. Dawood [et al.] // *Ann. Oncol.* 2009 Apr. Vol. 20, N 4. P. 621–627.
- Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) / B. C. Pestalozzi [et al.] // *Ann. Oncol.* 2006 Jul. Vol. 17, N 6. P. 935–944.
- Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study / A. M. Martin [et al.] // *JAMA Oncol.* 2017 Aug. Vol. 3, N 8. P. 1069–1077.
- Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases / N. U. Lin [et al.] // *Cancer.* 2008 Nov. Vol. 113, N 10. P. 2638–2645.
- CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01) / B. C. Pestalozzi [et al.] // *Lancet Oncol.* 2013 Mar. Vol. 14, N 3. P. 244–248.
- Distribution of brain metastases / J. Y. Delattre [et al.] // *Arch. Neurol.* 1988 Jul. Vol. 45, N 7. P. 741–744.
- A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases / R. Kotecha [et al.] // *J. Neurooncol.* 2016 Sep. Vol. 129, N 3. P. 545–555.
- A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis / J. S. Barnholtz-Sloan [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2012 Jul. Vol. 14, N 7. P. 910–918.
- Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients / P. W. Sperduto [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Jul. Vol. 77, N 3. P. 655–661.
- A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone / E. L. Chang [et al.] // *Neurosurgery.* 2007 Feb. Vol. 60, N 2. P. 277–283.
- Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group / N. U. Lin [et al.] // *Lancet Oncol.* 2015 Jun. Vol. 16, N 6. P. e270–e278.
- Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy / E. R. McTyre [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2017 Apr. Vol. 19, N 4. P. 558–566.
- Predictors of survival, neurologic death, local failure, and

- distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases / M. T. Neal [et al.] // *World Neurosurg.* 2014 Dec. Vol. 82, N 6. P. 1250–1255.
22. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1990 Feb. Vol. 322, N 8. P. 494–500.
 23. Vogelbaum, M. A. Resectable brain metastases / M. A. Vogelbaum, J. H. Suh // *J. Clin. Oncol.* 2006 Mar. Vol. 24, N 8. P. 1289–1294.
 24. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012 Nov. Vol. 154, N 11. P. 1981–1986.
 25. Sills, A. K. Current treatment approaches to surgery for brain metastases / A. K. Sills // *Neurosurgery*. 2005 Nov. Vol. 57, N 5, suppl. P. S24–S32.
 26. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases – experience with the first 30 patients / K. M. Schebesch [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015 Jun. Vol. 157, N 6. P. 899–904.
 27. 5-Aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012 Feb. Vol. 154, N 2. P. 223–228.
 28. Hardesty, D. A. The Current and Future Treatment of Brain Metastases / D. A. Hardesty, P. Nakaji // *Front Surg.* 2016 May. Vol. 3. P. 30.
 29. Surgical Resection of Brain Metastases-Impact on Neurological Outcome / P. Schödel [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2013 Apr. Vol. 14, N 5. P. 8708–8718.
 30. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study / M. Kocher [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2011 Jan. Vol. 29, N 2. P. 134–141.
 31. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial / A. Mahajan [et al.] // *Lancet Oncol.* 2017 Aug. Vol. 18, N 8. P. 1040–1048.
 32. Patel, T. R. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? / T. R. Patel, J. P. Knisely, V. L. Chiang // *Hematol. Oncol. Clin North Am.* 2012 Aug. Vol. 26, N 4. P. 933–947.
 33. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. J. Patel [et al.] // *J. Neurosurg.* 2015 May. Vol. 122, N 5. P. 1132–1143.
 34. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis / A. J. Patel [et al.] // *J. Neurosurg.* 2010 Aug. Vol. 113, N 2. P. 181–189.
 35. Hemorrhagic and Cystic Brain Metastases Are Associated with an Increased Risk of Leptomeningeal Dissemination after Surgical Resection and Adjuvant Stereotactic Radiosurgery / R. H. Press [et al.] // *Neurosurgery*. 2019 Nov. Vol. 85, N 5. P. 632–641.
 36. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015 Sep. Vol. 157, N 9. P. 1573–1580.
 37. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery / M. D. Johnson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016 Mar. Vol. 94, N 3. P. 537–543.
 38. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: evaluation of local failure and leptomeningeal disease / P. M. Foreman [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* 2018 Mar. Vol. 49. P. 48–55.
 39. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases / B. Atalar [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013 Nov. Vol. 87, N 4. P. 713–718.
 40. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone / K. R. Patel [et al.] // *J. Neurooncol.* 2014 Dec. Vol. 120, N 3. P. 657–663.
 41. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: Implication of tumor location with mode of resection / J. H. Ahn [et al.] // *J. Neurosurg.* 2012 May. Vol. 116, N 5. P. 984–993.
 42. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell [et al.] // *JAMA.* 1998 Nov. Vol. 280, N 17. P. 1485–1489.
 43. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial / H. Aoyama [et al.] // *JAMA.* 2006 Jun. Vol. 295, N 21. P. 2483–2491.
 44. Tsao, M. A meta-analysis evaluating stereotactic radio-surgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases / M. Tsao, W. Xu, A. Sahgal // *Cancer.* 2012 May. Vol. 118, N 9. P. 2486–2493.
 45. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer / A. H. Wolfson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011 Sep. Vol. 81, N 1. P. 77–84.
 46. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? / P. D. Brown [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2018 Feb. Vol. 36, N 5. P. 483–491.
 47. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P. D. Brown [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2013 Oct. Vol. 15, N 10. P. 1429–1437.
 48. Suh, J. H. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? / J. H. Suh // *J. Clin. Oncol.* 2014 Dec. Vol. 32, N 34. P. 3789–3791.
 49. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients / J. C. Marsh [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Feb. Vol. 76, N 2. P. 504–512.
 50. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial / V. Gondi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2014 Dec. Vol. 32, N 34. P. 3810–3816.
 51. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клин. протокол / И. В. Ануфреенок [и др.]. Минск : Проф. изд., 2019. 613 с.

Поступила 31.05.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

- Gavrilovic IT. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005 Oct;75(1):5-14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6.
- Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009 Dec;101(11):1919-24. doi: 10.1038/sj.bjc.6605373.
- Alexandru D, Bota DA, Linskey MT. Epidemiology of central nervous system metastases. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:13-29. doi: 10.1159/000331167.
- Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:89-112. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4.
- Practical Recommendations for the Treatment of Malignant Tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. *Rezhim dostupa:* <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. Data dostupa: 15.06.2023. (In Russ.)
- Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996 Jul;7(3):337-44.
- Tham Y-L, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer.* 2006 Aug;107(4):696-704. doi: 10.1002/cncr.22041.
- Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec;24(36):5658-63. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0250.
- Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Yang W, Kau SW, Islam R, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):621-7. doi: 10.1093/annonc/mdn682.
- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006 Jun;17(6):935-44. doi: 10.1093/annonc/mdl064.
- Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol.* 2017 Aug;3(8):1069-1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001.
- Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008 Nov;113(10):2638-45. doi: 10.1002/cncr.23930.
- Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):244-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):741-4. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310047016.
- Kotecha R, Vogel S, Suh JH, Barnett GH, Murphy ES, Reddy CA, et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol.* 2016 Sep;129(3):545-555. doi: 10.1007/s11060-016-2208-8.
- Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, Vengoechea J, Wang M, Dignam JJ, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2012 Jul;14(7):910-8. doi: 10.1093/neuonc/nos087.
- Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul;77(3):655-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
- Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ, Mahajan A, Lang FF, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery.* 2007 Feb;60(2):277-83. doi: 10.1227/01.NEU.0000249272.64439.B1.
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e270-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4.
- McTyre ER, Johnson AG, Ruiz J, Isom S, Lucas JT, Hinson WH, et al. Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy. *Neuro Oncol.* 2017 Apr;19(4):558-566. doi: 10.1093/neuonc/now184.
- Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Loganathan A, Dillingham C, Pan E, et al. Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):1250-5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.025.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb;322(8):494-500. doi: 10.1056/NEJM199002232220802.
- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Mar;24(8):1289-94. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6235.
- Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Nov;154(11):1981-6. doi: 10.1007/s00701-012-1463-5.
- Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery.* 2005 Nov;57(5 Suppl):S24-32. doi: 10.1227/01.neu.0000182763.16246.60.
- Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, et al. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases – experience with the first 30 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Jun;157(6):899-904. doi: 10.1007/s00701-015-2395-7.
- Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger HJ, Reifenberger G, et al. 5-Aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Feb;154(2):223-8. doi: 10.1007/s00701-011-1200-5.
- Hardesty DA, Nakaji P. The Current and Future Treatment of Brain Metastases. *Front Surg.* 2016 May;3:30. doi: 10.3389/fsurg.2016.00030.
- Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A, Proescholdt MA. Surgical Resection of Brain Metastases-Impact on

- Neurological Outcome. *Int J Mol Sci.* 2013 Apr;14(5):8708-18. doi: 10.3390/ijms14058708.
30. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
 31. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040-1048. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X.
 32. Patel TR, Knisely JP, Chiang VL. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Aug;26(4):933-47. doi: 10.1016/j.hoc.2012.04.008.
 33. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015 May;122(5):1132-43. doi: 10.3171/2014.9.JNS13939.
 34. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):181-9. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659.
 35. Press RH, Zhang C, Chowdhary M, Prabhu RS, Ferris MJ, Xu KM, et al. Hemorrhagic and Cystic Brain Metastases Are Associated with an Increased Risk of Leptomeningeal Dissemination after Surgical Resection and Adjuvant Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2019 Nov 1;85(5):632-641. doi: 10.1093/neuros/nyy436.
 36. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, Sloty PJ, Reichelt D, Sadat H, et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Sep;157(9):1573-80. doi: 10.1007/s00701-015-2479-4.
 37. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar;94(3):537-43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.022.
 38. Foreman PM, Jackson BE, Singh KP, Romeo AK, Guthrie BL, Fisher WS, et al. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: evaluation of local failure and leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci.* 2018 Mar;49:48-55. doi: 10.1016/j.jocn.2017.12.009.
 39. Atalar B, Modlin LA, Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Nov;87(4):713-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.034.
 40. Patel KR, Prabhu RS, Kandula S, Oliver DE, Kim S, Hadjipanayis C, et al. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone. *J Neurooncol.* 2014 Dec;120(3):657-63. doi: 10.1007/s11060-014-1601-4.
 41. Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J, Yoo H, Lee SH, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: Implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg.* 2012 May;116(5):984-93. doi: 10.3171/2012.1.JNS111560.
 42. Patchell RA, Tibbs P, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485.
 43. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun;295(21):2483-91. doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
 44. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radio-surgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer.* 2012 May;118(9):2486-93. doi: 10.1002/cncr.26515.
 45. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep;81(1):77-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013.
 46. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):483-491. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
 47. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013 Oct;15(10):1429-37. doi: 10.1093/neuonc/not114.
 48. Suh JH. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *J Clin Oncol.* 2014 Dec;32(34):3789-91. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4367. Epub 2014 Oct 27.
 49. Marsh JC, Herskovic AM, Giolda BT, Hughes FF, Hoepfner T, Turian J, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):504-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.038.
 50. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3810-6. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
 51. Anufreenok IV, Artemova NA, Akhmed NN, Baranov AYu, Barmotko MA, Grachev YuN, i dr. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: klin protokol. Minsk, RB: Prof izd; 2019. 613 p. (In Russ.)

Submitted 31.05.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

А.Г. Чиж – врач-нейрохирург, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>,

e-mail: chizhag@gmail.com – Чиж Андрей Георгиевич;

П.Д. Демешко – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

О.А. Гиземова – к.м.н., врач-радиационный онколог, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-9724-6925>.

Information about authors:

A.G. Chyzh – neurosurgeon, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>, e-mail: chizhag@gmail.com – Andrey G. Chyzh;

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, principal research officer of the radiation therapy laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

V.A. Hizemava – Candidate of Medical Sciences, radiation oncologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9724-6925>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.78>

Эффективность этанолсодержащих средств для гигиенической антисептики рук

Н.И. Миклис, И.И. Бурак, Т.М. Красовская, А.Б. Юркевич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 78-87.

The effectiveness of ethanol-containing products for hygienic hand antiseptics

N.I. Miklis, I.I. Burak, T.M. Krasovskaya, A.B. Yurkevich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):78-87.

Резюме.

Цель исследования – изучение химико-аналитических и микробиологических показателей качества, а также показателей микробиологической эффективности и токсикологической безопасности этанолсодержащих средств для гигиенической антисептики рук.

Материал и методы. Для проведения исследований в асептических условиях получали средства с содержанием спирта этилового 70% (1), 77,93% (2), 80,23% (3) и 82,01% (4). Выполнено 3 серии опытов в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» органолептическими, физико-химическими, токсикологическими и микробиологическими методами в соответствии со стандартными современными методиками.

Результаты. По физико-химическим и органолептическим показателям все изготовленные средства являются качественными, по микробиологической чистоте – микробиологически чистыми. В лабораторном исследовании по острой токсичности средства относятся к IV классу, по выраженности раздражающих свойств – нулевому классу с отсутствием раздражающего действия. В клинико-лабораторном исследовании на волонтерах при первичной открытой и закрытой эпикутанной пробах указанные средства не приводят к эритематозной реакции на коже, повторной аппликации – не вызывают субъективные и объективные симптомы сенсибилизации. Этанолсодержащие средства 2-4 полностью подавляют рост стандартных тест-культур микроорганизмов в качественном суспензионном пробирочном методе без белковой нагрузки в течение 0,5 мин, в количественном суспензионном методе без белковой нагрузки при экспозиции 0,5 мин и при нанесении на контаминированную *E.coli* кожу рук волонтеров – обладают высокой бактерицидной эффективностью в отношении стандартных штаммов с фактором редукции выше 4 lg.

Закключение. Изготовленные этанолсодержащие средства соответствуют нормативным токсикологическим показателям безопасности и микробиологическим показателям эффективности и могут быть рекомендованы для регистрации в качестве лекарственных средств для гигиенической антисептики рук и дальнейшего промышленного производства.

Ключевые слова: этанолсодержащие средства, токсикологическая безопасность, микробиологическая эффективность, гигиеническая антисептика.

Abstract.

Objectives. To study chemical-analytical and microbiological quality indicators, as well as indicators of microbiological efficacy and toxicological safety of ethanol-containing hygienic hand antiseptics.

Material and methods. For the research under aseptic conditions, agents with an ethyl alcohol content of 70% (1), 77.93% (2), 80.23% (3) and 82.01% (4) were obtained. 3 series of experiments were carried out in the educational establishment “Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University” by means of organoleptic, physical and chemical, toxicological and microbiological methods in accordance with standard modern techniques.

Results. In terms of physico-chemical and organoleptic parameters, all manufactured agents are of high quality, in terms of microbiological purity – microbiologically clean. In a laboratory study, in terms of acute toxicity, medicinal products belong to class IV, in terms of the irritating properties severity – to the zero class with no irritating effect. In a clinical and laboratory study on volunteers with primary open and closed epicutaneous tests, these agents do not lead to erythema of the skin, repeated applications do not cause subjective and objective symptoms of sensitization. Ethanol-containing agents 2-4 completely inhibit the growth of standard test cultures of microorganisms in the qualitative suspension test tube method without the protein load during 0.5 min. In the quantitative suspension method without the protein load at the exposure of 0.5 min and when applied to E.coli-contaminated hands skin of volunteers medicinal products 2-4 have a high bactericidal efficiency against standard strains with a reduction factor above 4 lg.

Conclusions. Manufactured ethanol-containing products meet the regulatory toxicological safety indices and microbiological indicators of efficacy and can be recommended for registration as medicinal agents for hygienic hand antisepsis and further industrial production.

Keywords: ethanol-containing products, toxicological safety, microbiological efficacy, hygienic antiseptics.

Введение

Одной из проблем в организациях здравоохранения на сегодняшний день является предупреждение и предотвращение инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Важнейшим моментом профилактики ИСМП служит гигиеническая обработка рук медицинских работников, поскольку имеющаяся по данным многих исследователей на необеззараженных руках медицинского персонала резидентная, транзитная и в некоторых случаях патогенная микрофлора при попадании к пациентам может стать причиной инфекционного процесса [1-3]. Нарастающая на сегодняшний день резистентность бактерий к антибиотикам в значительной степени повышает значение гигиены рук в профилактике ИСМП [4].

Для гигиенической обработки рук работников организаций здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи целесообразно использовать кожные антисептики класса В, обеспечивающие снижение общей микробной обсемененности поверхности кожи не менее 95% и снижение микробной обсемененности контаминированной кишечной палочкой кожи не менее 4 lg [5, 6]. Обработку рук кожным антисептиком проводят перед контактом и после контакта с неповрежденной кожей и слизистыми оболочками пациента, после контакта с объектами внешней среды в окружении пациента, перед надеванием медицинских перчаток для проведения медицинского вмешательства, после контакта неповрежденной кожи рук с биоматериалом пациентов, после снятия медицинских перчаток и в некоторых

других случаях. При проведении медицинских вмешательств нужно коротко подстригать ногти, не покрывать их лаком и держать в чистоте, не носить искусственные ногти, кольца, наручные часы, браслеты и другие украшения, микротравмы обрабатывать антисептиком и закрывать водостойким лейкопластырем [5, 7, 8].

Для эффективного обеззараживания кожные антисептики должны иметь широкий спектр и высокий уровень антимикробного действия, обеспечивающий гибель патогенных бактерий, грибов, вирусов и других возбудителей в течение короткого времени обработки, быть безопасными для персонала и пациентов, иметь удобную для применения лекарственную форму, не иметь побочных эффектов [9, 10].

Большинству этих требований в полной мере отвечают спиртосодержащие антисептические средства, поэтому при уходе за пациентом в медицинских организациях рекомендуется использовать антисептики, основанные, как правило, на этиловом, пропиловом и изопропиловом спиртах или их комбинации [10]. Они наиболее безопасны, при этом спирт этиловый обладает меньшим раздражающим действием, чем пропиловый и изопропиловый.

Следует отметить, что пропиловый и изопропиловый спирты в соответствии с классификацией опасности веществ по степени воздействия на организм являются умеренно опасными (III класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) с ПДК в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³, спирт этиловый – малоопасным веществом (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) с ПДК в воздухе рабочей зоны 1000 мг/м³ [7, 11], поэтому предпочтение при гигиенической антисептике рук следует отдавать спирту

этиловому, являющемуся также естественным метаболитом человека.

Согласно Руководству ВОЗ для обработки рук персистирующая активность антисептиков не требуется [12]. В Германии спиртосодержащие антисептики для обработки рук с дополнительной персистирующей активностью в медицинских организациях не рекомендуются, так как их эффективность не выше, чем риск повышения резистентности бактерий, раздражения кожи, аллергических реакций и других побочных эффектов [13].

Стандартные тест-культуры *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* погибают при минимальной концентрации спирта этилового 40-60% по массе (м/м) в течение 15 мин, *C.albicans*, *M.terrae* – в течение 30 мин. Вместе с тем он неэффективен против споровых микроорганизмов, *B.cereus* и *A.brasiliensis* не чувствительны даже к спирту этиловому 70-93% м/м при экспозиции 60 мин [14].

На сегодняшний день для гигиенической обработки рук широко используют спирт этиловый, или этанол (Э), 70% по объему (об/об) марки «Люкс», который эффективен в отношении стандартных тест-культур *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *C. albicans* при экспозиции 1 мин [15, 16].

В настоящее время в медицинских организациях действующей для кожных антисептиков принята концентрация Э не менее 70% м/м [4]. При минимальной концентрации в кожных антисептиках Э 70% м/м *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* гибнут в течение 0,5 мин, *C.albicans* – при экспозиции 1 мин [14]. Вместе с тем эффективность обеззараживания рук указанным спиртом бывает ниже эталонной [17]. Высокая обеззараживающая способность отмечена у антисептика, содержащего Э 78% об/об с другими действующими и вспомогательными веществами [18].

ВОЗ рекомендовано при коронавирусной инфекции использование антисептиков для рук, приготовленных на основе Э 80% об/об (73,5% м/м) [19]. В Российской Федерации для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами, рекомендуется обработка рук Э в концентрации не менее 75% м/м [20].

Изложенное позволяет заключить, что для гигиенической обработки рук на сегодняшний день целесообразно использовать антисептические средства, содержащие Э 70%, 78%, 80% и не менее 81,33%, которые в соответствии с требованиями к лекарственным препаратам [21]

должны быть качественными, эффективными и безопасными. Однако качество, безопасность и эффективность указанных спиртовых средств для гигиенической антисептики рук окончательно не установлены.

Целью работы было изучение химико-аналитических и микробиологических показателей качества, а также показателей бактерицидной эффективности и токсикологической безопасности этанолсодержащих средств для гигиенической антисептики рук.

Материал и методы

Исследования выполнены в рамках НИР № ГР 20191502 «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Для проведения испытаний в асептических условиях в соответствии с лабораторными регламентами получали средства 1, 2, 3 и 4 с рекомендуемым содержанием Э 70% об/об (62,4% м/м), 77,93% об/об (71,1% м/м), 80,23% об/об (73,75 м/м), 82,01 об/об (75,83% м/м) соответственно путем разведения водой очищенной Э 96,3% марки «Люкс» СТБ 1334-2003 по правилу смешения или формулам [22] и использовали их в нативном виде.

Выполнено 3 серии опытов. В 1-й серии у нативных средств 1-4 изучали химико-аналитические [23] и микробиологические показатели качества [23, 24], 2-й – токсикологические показатели безопасности [25, 26] (табл. 1), 3-й – микробиологические показатели эффективности *in vitro* и *in vivo* [6, 27-29].

Статистическая обработка выполнена с использованием программ Microsoft Excel и Statistica. Данные представлены в виде средних значений количественных показателей (М) и стандартной ошибки среднего (m). Существенность различий средних значений оценивалась по коэффициенту Стьюдента (t). Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$ [30].

Результаты и обсуждение

Результаты 1-й серии опытов по изучению химико-аналитических показателей качества показали, что полученное путем разведения водой очищенной Э 96,3% марки «Люкс» СТБ 1334-

Таблица 1 – Дизайн исследования токсикологических показателей безопасности средств 1-4

Название эксперимента	Схема проведения	Вид испытуемых и их количество	Оцениваемые параметры	Время наблюдения
Установление параметров острой токсичности при однократной аппликации	Однократное эпикутанное нанесение на кожу хвостов средств из расчета 2560 мг/кг массы тела	Крысы-самцы массой 250±50 г – 6	Общее состояние животных, клинические симптомы интоксикации, признаки раздражения кожи хвостов, смертельные эффекты	В течение 8 ч ежедневно
Изучение кожно-раздражающего действия при однократных и повторных аппликациях	Однократное эпикутанное нанесение, повторное 10-кратное в течение 2-х недель по 5 дней в неделю на кожу хвостов из расчета 20 мг/см ²	Крысы-самцы массой 250±50 г – 6	Общее состояние животных, клинические симптомы интоксикации, признаки раздражения кожи хвостов, смертельные эффекты	Через 1, 4 и 16 ч после аппликации и в течение 2 недель ежедневно утром
Изучение раздражающего действия сенсibilизирующей способности при однократных и повторных аппликациях	Первичная открытая эпикутанная «капельная» проба, закрытая эпикутанная «лоскутная» (компрессная) проба	Волонтеры – 7	Характер и выраженность объективных кожных симптомов и выраженность субъективных симптомов сенсibilизирующего действия	Через 1, 24, 48 и 72 ч

2003 в асептических условиях средство 1 имело плотность 0,8853±0,0003 г/см³, содержание Э 62,47±0,14% м/м (70,07±0,13% об/об), средство 2 – плотность 0,8650±0,0006 г/см³, содержание Э 71,1±0,24% м/м (77,93±0,21% об/об), средство 3 – плотность 0,8587±0,0003 г/см³, содержание Э 73,75±0,14% м/м (80,23±0,12% об/об), средство 4 – плотность 0,8537±0,0003 г/см³, содержание Э 75,83±0,14% м/м (82,01±0,12% об/об). Все средства были прозрачными, бесцветными, имели характерный спиртовой запах без посторонних запахов, жгучий вкус без привкуса и давали положительную реакцию в йодоформной пробе.

После пропускания средств 1-4 в фильтровальном устройстве при изучении микробиологических показателей качества выявлено, что на опытных фильтрах, посеянных на чашки Петри, рост грибов, аэробных микробов, *S.aureus* и *P.aeruginosa* отсутствовал.

Во 2-й серии опытов после однократного втирания в кожу хвостов испытуемых средств и в последующие 2 недели наблюдения внешний вид, поведение, уровень аппетита, уровень водопотребления, физиологические акты опорожнения,

реакция на внешние раздражители у опытных животных не отличались от контрольных, клинические симптомы интоксикации, наркотическое и коматозное состояния не отмечались, все крысы выживали. Эритема, отек, трещины, изъязвления на коже хвостов отсутствовали.

При однократном и повторном 10-кратном нанесении и втирании в кожу хвостов крыс средств 1-4 через 1 ч, 4 ч и 16 ч, а также в последующие дни опыта не зарегистрированы изменения общего состояния животных и клинические симптомы интоксикации, а также изменения кожи.

В клинко-лабораторном исследовании волонтеров на участках аппликации средств 1-4 эритема отсутствовала (0 баллов) через 1, 24 и 48 ч. На опытных участках кожи в период «капельной» аппликационной экспозиции у всех волонтеров не отмечено субъективных симптомов раздражающего действия, что не требовало необходимости снимать аппликацию и повторять ее на другом участке кожи. Разница между выраженностью эритематозной реакции у волонтеров на все исследуемые средства в опыте и контроле была равна нулю и индексы раздражающего действия

равнялись нулю ($I_{cut_1}=0$; $I_{cut_2}=0$; $I_{cut_3}=0$, $I_{cut_4}=0$). Доверительная граница L равнялась нулю, и сумма индексов раздражающего действия с величиной доверительной границы у всех средств была 0 баллов ($I_{cut_1} + L = 0$; $I_{cut_2} + L = 0$; $I_{cut_3} + L = 0$; $I_{cut_4} + L = 0$).

На участках «лоскутных» аппликаций у волонтеров через 1, 24 и 48 ч эритема отсутствовала (0 баллов), соответственно индексы раздражающего действия равнялись нулю и их сумма с величиной доверительной границы составила 0 баллов.

При испытании сенсибилизирующей способности средств 1-4 «капельным» методом установлено, что на участках повторных аппликаций через 1, 24, 48 и 72 ч у волонтеров зуд, жжение, болезненность, эритема, отек, высыпания, некроз отсутствовали и индекс сенсибилизирующей способности составил 0 баллов. Сумма индексов сенсибилизирующего действия с величиной доверительной границы была 0 баллов ($I_{s_1} + L = 0$; $I_{s_2} + L = 0$; $I_{s_3} + L = 0$; $I_{s_4} + L = 0$).

На участках повторных аппликаций средств 1-4 («лоскутный» метод) через 1, 24, 48 и 72 ч у волонтеров субъективные и объективные симптомы отсутствовали, индексы сенсибилизирующей способности равнялись нулю и сумма индексов сенсибилизирующего действия с величиной доверительной границы составила 0 баллов.

Результаты испытаний 3-й серии опытов по изучению чувствительности *in vitro* стандартных тест-культур микробов к средствам в качественном суспензионном пробирочном методе без белковой нагрузки при экспозиции 0,5 мин показали, что после инкубирования в термостате содержимое пробирок со средствами 2-4 было прозрачным, контрольных – мутным. На секторах чашек Петри с посевами содержимого опытных пробирок роста микробов не было, в контрольных пробирках – отмечался рост. Вместе с тем содержимое пробирок со средством 1 после инкубирования было мутным и при посеве его на чашках Петри отмечался рост микробов.

В количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки *in vitro* у средства 1 общее микробное число (ОМЧ) в отношении стандартных тест-культур *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. mirabilis* ATCC 14153 было достоверно снижено в 8708, 4651, 5647, 3278 раза, у средства 2 – в 124×10^4 , $34,6 \times 10^4$, 52×10^4 , 44×10^4 раза, у средства 3 – в 202×10^4 , 69×10^4 , 87×10^4 , 78×10^4 раза, у средства 4 – в 405×10^4 , 202×10^4 , 154×10^4 , 128×10^4 раза соот-

ветственно по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$). Бактерицидная эффективность (БЭ) в отношении указанных микроорганизмов у средства 1 составила более 99,97%, средства 2 – более 99,998%, средств 3 и 4 – более 99,9999% по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$). Фактор редукции (RF) в отношении исследуемых стандартных тест-культур у средства 1 был в среднем $3,64 \pm 0,1$, у средств 2, 3, 4 – в 1,5, 1,6 и 1,7 раза выше по сравнению со средством 1 ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

Обработка средством 1 кожи рук волонтеров, контаминированных кишечной палочкой, привела к снижению микробной обсемененности (МО) *E. coli* в 1400 раз, средством 2 – в $1,8 \times 10^4$ раза, средством 3 – в $4,8 \times 10^4$ раза, средством 4 – в $7,8 \times 10^4$ раза по сравнению с МО *E. coli* необеззараженной контаминированной кожи ($p \leq 0,001$). Эффективность обеззараживания (ЭО) кожи рук волонтеров, контаминированных кишечной палочкой, средством 1 составила более 99,93%, средством 2 – более 99,995%, средством 3 – 99,998%, средством 4 более 99,999% по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$). RF у средства 1 был $3,1 \pm 0,1$ lg, средства 2 – в 1,4 раза, средства 3 – в 1,5 раза, средства 4 – в 1,6 раза выше по сравнению со средством 1 ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Результаты исследования химико-аналитических показателей качества полученных этанол-содержащих средств марки «Люкс» позволяют заключить, что по физико-химическим и органолептическим показателям изготовленные средства 1, 2, 3 и 4 с рекомендуемым содержанием Э 70% об/об, 77,93% об/об, 80,23% об/об, 82,01 об/об соответственно путем разведения водой очищенной спирта этилового 96,3% марки «Люкс» являются качественными, по микробиологической чистоте – микробиологически чистыми и соответствуют требованиям ГФ РБ к спиртосодержащим нестерильным лекарственным средствам для кожного использования [23].

В лабораторном исследовании средства 1-4 по острой токсичности после однократной эпикутанной аппликации не вызывают клинических признаков интоксикации и гибели подопытных животных и относятся к IV классу – вещества малоопасные с LD_{50} при нанесении на кожу в дозе более 2500 мг/кг в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [11]. Изучаемые средства относятся к нулевому классу с отсутствием раздражающего действия и соответствуют требованиям к кожным антисептикам по токсикологическим показателям безопасности [6].

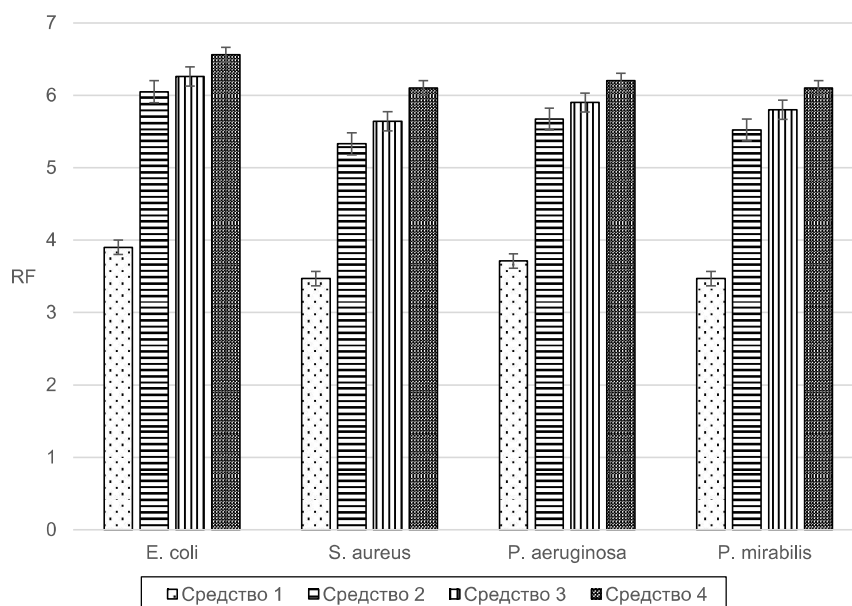


Рисунок 1 – Фактор редукции (RF) средств 1-4 в отношении стандартных тест-культур

Таблица 2 – Бактерицидная эффективность этанолсодержащих средств для гигиенической антисептики рук, контаминированных кишечной палочкой

Средство	До обработки		После обработки		RF
	KOE	lg	KOE	lg	
1	2159285±377132	6,3±0,09	1542±203	3,2±0,06	3,1±0,09
2	2201428±355905	6,3±0,09	118±17	2±0,07	4,3±0,06
3	1978571±414449	6,2±0,12	41±4,7	1,6±0,05	4,6±0,1
4	2342857±216142	6,4±0,04	30±3,6	1,5±0,05	4,9±0,08

В клиничко-лабораторном исследовании на волонтерах при первичной открытой эпикутанной «капельной» и закрытой эпикутанной «ло-скутной» пробах указанные средства не приводят к эритематозной реакции на коже, повторной аппликации – не вызывают субъективные и объективные симптомы сенсibilизации и их можно отнести к веществам, не обладающим раздражающим действием и сенсibilизирующей способностью. Указанные средства могут быть использованы для периодического разового применения и длительного контакта с кожей, в том числе для гигиенической антисептики рук.

Результаты исследования микробиологической эффективности полученных этанолсодержащих средств марки «Люкс» позволяют сделать вывод о высокой 100% чувствительности стандартных штаммов микроорганизмов к средствам 2-4 при экспозиции 0,5 мин в качественном суспензионном пробирочном методе без белковой нагрузки. В количественном суспензионном тесте в отношении стандартных тест-культур ука-

занные средства *in vitro* в течение 0,5 мин без белковой нагрузки обладали высокой бактерицидной эффективностью с фактором редукции выше 4,0 lg и соответствуют нормативным микробиологическим показателям эффективности кожных антисептиков [27].

При обработке в течение 0,5 мин средствами 2-4 рук волонтеров, контаминированных *E.coli*, отмечается эффективность обеззараживания кожи более 99,995% с RF более 4,3 lg, что указывает на соответствие их нормативным микробиологическим показателям эффективности кожных антисептиков для гигиенической обработки рук (выше 4 lg) [6, 27]. Указанные средства также соответствуют требованиям Европейского стандарта EN 1500 [31].

В целом изготовленные в асептических условиях средства с содержанием этанола марки «Люкс» 77,93% об/об, 80,23% об/об, 82,01% об/об как качественные, соответствующие нормативным токсикологическим показателям безопасности и микробиологическим показателям

эффективности можно рекомендовать для регистрации в качестве лекарственных средств для гигиенической антисептики рук и дальнейшего промышленного производства.

Следует отметить, что средство, полученное в асептических условиях с содержанием Э 70% об/об, при экспозиции 0,5 мин, показало микробиологическую эффективность ниже нормативной в отношении стандартных микроорганизмов в качественном и количественном суспензионных тестах, а также при обработке контаминированной кишечной палочкой кожи рук волонтеров с фактором редукции ниже 4 lg по сравнению с контролем и не пригодно для гигиенической антисептики рук при данной экспозиции.

Заключение

1. Изготовленные в асептических условиях путем из спирта этилового 96,3% марки «Люкс» средства с плотностью $0,8853 \pm 0,0003$, $0,8650 \pm 0,0006$, $0,8587 \pm 0,0003$, $0,8537 \pm 0,0003$ г/см³, содержанием этанола $62,47 \pm 0,14\%$ м/м ($70,07 \pm 0,13\%$ об/об), $71,1 \pm 0,24\%$ м/м ($77,93 \pm 0,21\%$ об/об), $73,75 \pm 0,14\%$ м/м ($80,23 \pm 0,12\%$ об/об), $75,83 \pm 0,14\%$ м/м ($82,01 \pm 0,12\%$ об/об) соответственно, отсутствием аэробов, грибов, золотистых стафилококков и синегнойной палочки, подлинными, прозрачными, бесцветными, со специфическим спиртовым запахом и жгучим вкусом без привкуса являются качественными и по химико-аналитическим и микробиологическим показателям качества соответствуют требованиям ГФ РБ к нестерильным лекарственным средствам для кожного использования.

2. Изготовленные этанолсодержащие средства после однократной эпикутанной аппликации не вызывают клинических симптомов интоксикации и гибели подопытных животных и по токсикологическим показателям безопасности относятся к IV классу – вещества малоопасные, при однократной аппликации на кожу хвостов в дозе 20 мг/см³ не вызывают раздражение и относятся к нулевому классу с отсутствием раздражающего действия, при повторных 10-кратных аппликациях не обладают раздражающим действием и соответствуют нормативным токсикологическим показателям безопасности кожных антисептиков.

В клиничко-лабораторных исследованиях на волонтерах при первичной эпикутанной аппликации указанные средства не вызывают эритема-

тозную реакцию, при повторной аппликации не вызывают субъективные и объективные симптомы сенсibilизации и относятся к веществам, не обладающим раздражающим действием и сенсibilизирующей способностью и могут быть использованы для периодического разового применения и длительного контакта с кожей, в том числе для гигиенической антисептики рук.

3. Изготовленные средства с содержанием этанола 77,93% об/об, 80,23% об/об, 82,01% об/об марки «Люкс» полностью подавляют рост стандартных тест-культур микроорганизмов в течение 0,5 мин, обладают высокой бактерицидной эффективностью в отношении стандартных штаммов с фактором редукции выше 4,0 lg и соответствуют требованиям по бактерицидной эффективности к кожным антисептикам.

При нанесении на контаминированную *E.coli* кожу рук волонтеров средств, содержащих этанол марки «Люкс» 77,93%, 80,23%, 82,01%, отмечается эффективность обеззараживания кожи волонтеров в течение 0,5 мин более 99,99%, фактор редукции – выше 4 lg по сравнению с контролем и соответствует нормативным микробиологическим показателям эффективности кожных антисептических средств для гигиенической обработки рук.

Средство с содержанием этанола 70,07% при экспозиции 0,5 мин обладает бактерицидной эффективностью с фактором редукции ниже 4,0 lg и не соответствует нормативным требованиям микробиологической эффективности к кожным антисептическим средствам для гигиенической обработки рук при данной экспозиции.

4. Для гигиенической антисептики рук при экспозиции 0,5 мин качественные, соответствующие нормативным токсикологическим показателям безопасности и микробиологическим показателям эффективности средства с содержанием этанола 71,1% м/м ($77,93\%$ об/об), 73,75 % м/м ($80,23\%$ об/об), 75,83% м/м ($82,01\%$ об/об) можно рекомендовать для регистрации в качестве лекарственных средств для гигиенической антисептики рук и дальнейшего промышленного производства.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой клинической микробиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Генералову Игорю Ивановичу.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» № ГР 20191502. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the head of the Chair of Clinical Microbiology of VSMU, Professor Generalov Igor Ivanovich.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents. The work was carried out within the frames of the research “Development and improvement of methods for diagnosing, treatment and prevention of human infectious diseases”, SR No. 20191502. The research has been approved by the Local Ethics Committee.

Литература

1. Гигиеническая обработка рук медицинских работников – важнейшее условие профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (оценка хода реализации пилотного проекта) / Н. В. Шестопалов [и др.] // Де-зинфекц. дело. 2020. № 1. С. 12–19.
2. Кампф, Г. Гигиена рук в медицинских организациях / Г. Кампф // Фундам. и клин. медицина. 2018. Т. 3, № 4. С. 60–72.
3. Antimicrobial resistance of 3 types of gram-negative bacteria isolated from hospital surfaces and the hands of health care workers / H. P. Wang [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2017 Nov. Vol. 45, N 11. P. e143–e147.
4. Hand hygiene a key defence in Europe’s fight against antibiotic resistance [Electronic resource]. Mode of access: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13231:la-higiene-de-manos-clave-para-una-atencion-segura-y-para-prevenir-la-resistencia-a-los-antibioticos&Itemid=0&lang=en#gsc.tab=0. Date of access: 27.07.2023.
5. Обеззараживание рук медицинских работников и кожных покровов пациентов при оказании медицинской помощи : метод. указания 3.5.1.3674-20 : утв. Федерал. службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 14 дек. 2020 г. Москва, 2020. 16 с.
6. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств : СанПиН 21-112-99 : утв. постановлением глав. гос. санитар. врача Респ. Беларусь от 6 янв. 1999 г. Минск, 1999. 28 с.
7. Дубель, Е. В. Новые требования к гигиене рук медицинских работников и обеззараживанию кожных покровов пациентов / Е. В. Дубель // Санэпидконтроль. Охрана труда. 2021. № 3. С. 103–119.
8. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, оказывающим медицинскую помощь, в том числе к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний в этих организациях : СанПиН № 73 : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 05 июля 2017 г. Минск, 2017. 34 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях / Н. В. Шестопалов [и др.]. Москва, 2015. 67 с.
10. WHO guidelines on hand hygiene in health care [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.who.int/publications/item/9789241597906>. Date of access: 27.07.2023.
11. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности : ГОСТ 12.1.007-76. Введ. 1977-01-01. Москва : Стандартинформ, 2007. 7 с.
12. A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy. Geneva, 2009. 48 p.
13. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016. Vol. 59, N 9. P. 1189–1220.
14. Шестопалов, Н. В. Антимикробная активность и минимальные эффективные концентрации химических соединений, входящих в состав дезинфекционных средств / Н. В. Шестопалов, Л. С. Фёдорова, А. Ю. Скопин // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 10. С. 1031–1036.
15. Этанол, раствор для наружного применения, 70% : инструкция по мед. применению лекарств. средства № 715 : согласовано М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.07.2014. Минск, 2014. 2 с.
16. Миклис, Н. И. Характеристика микробиологических показателей эффективности спиртосодержащих средств / Н. И. Миклис, И. И. Бурак // Журн. ГрГМУ. 2022. Т. 20, № 3. С. 321–329.
17. Efficacy of hand rubs with a low alcohol concentration listed as effective by a national hospital hygiene society in Europe / G. Kampf [et al.] // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2013 Jun. Vol. 2. P. 19.
18. Инструкция по применению средства дезинфицирующего «АХД 2000-специаль» (кожный антисептик) № 0708-03 от 07 авг. 2003 г. Москва, 2003. 8 с.
19. Рекомендованные ВОЗ рецептуры антисептиков для рук: руководство по организации производства на местах [Электронный ресурс] / Всемир. организация здравоохранения. Режим доступа: https://life4me.plus/bundles/hivresources/pdf/covid/guide_local_production_ru.pdf. Дата доступа: 28.07.2023.
20. Инструкция по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами : прил. к письму Роспотребнадзора от 23.01.2020 г. № 02/770-2020-32 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347527/7e6b83cb214335768ad6ec8c218e6066b627547b///. Дата доступа: 28.07.2023.
21. Об обращении лекарственных средств : Закон Респ. Беларусь, 20 июля 2006 г., № 163-З : в ред. от 14.10.22 г., № 213-З // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
22. Юркевич, А. Б. Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств : пособие для студентов вузов / А. Б. Юркевич, И. И. Бурак. Витебск : ВГМУ, 2014. 418 с.
23. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в

- 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.
24. Об утверждении инструкции № 4.2.10-22-102-2005 «Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 дек. 2005 г., № 283 // Консультант плюс : Беларусь [Электронный ресурс] / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
25. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция 1.1.11-12-35-2004 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. Минск, 2004. 42 с.
26. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки клинико-лабораторных показателей безопасности : ГОСТ 33483-2015. Введ. 2016-09-01. Минск : Госстандарт, 2016. 16 с.
27. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения : метод. указания № 11-13-1-97 М-ва здравоохранения Респ. Беларусь / сост.: Е. И. Гудкова, А. П. Красильников, А. А. Адарченко. Минск, 1997. 11 с.
28. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств : инструкция по применению № 11-20-204-2003 : утв. гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 22 дек. 2003 г. Минск, 2003. 41 с.
29. Средства дезинфицирующие. Суспензионный метод определения антимикробной активности : ГОСТ Р 59072-2020. Введ. 2021-02-01. Москва : Стандартинформ, 2020. 15 с.
30. Жильцов, И. В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований : практ. рук. / И. В. Жильцов, В. М. Семенов, С. К. Зенькова. Витебск : ВГМУ, 2014. 154 с.
31. Обновление Европейских стандартов дезинфекции рук // Чистые помещения и технол. среды. 2013. № 3 (47). С. 4–6.

Поступила 15.05.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Shestopalov NV, Akimkin VG, Tutelyan AV, Khrapunova IA, Shestopalova TN. Hygienic hand hygiene of health care workers - the most important condition for the prevention of infections associated with the provision of medical care (evaluation of the pilot project implementation). *Dezinfekts Delo*. 2020;(1):12-9. (In Russ.)
2. Kampf G. Hand hygiene in health-care organizations. *Fundam Klin Meditsina*. 2018;3(4):60-72. (In Russ.)
3. Wang HP, Zhang HJ, Liu J, Dong Q, Duan S, Ge JQ, et al. Antimicrobial resistance of 3 types of gram-negative bacteria isolated from hospital surfaces and the hands of health care workers. *Am J Infect Control*. 2017 Nov;45(11):e143-47. doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.002.
4. Hand hygiene a key defence in Europe's fight against antibiotic resistance. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13231:la-higiene-de-manos-clave-para-una-atencion-segura-y-para-prevenir-la-resistencia-a-los-antibioticos&Itemid=0&lang=en#gsc.tab=0. [Accessed 28th July 2023].
5. Decontamination of health care workers' hands and patients' skin when providing medical care: metod. ukazaniya 3.5.1.3674-20: utv Federal sluzhboi po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka 14 dek 2020 g. Moscow, RF; 2020. 16 p. (In Russ.)
6. Regulatory indicators of safety and effectiveness of disinfectants: SanPiN 21-112-99: utv postanovleniem glav gos sanitarnykh vrachov Resp Belarus' ot 6 yanv. 1999 g. Minsk, RB; 1999. 28 p. (In Russ.)
7. Dubel' EV. New requirements for healthcare workers' hand hygiene and patient skin decontamination. *Sanepidkontrol' Okhrana Truda*. 2021;(3):103-19. (In Russ.)
8. Sanitary and epidemiological requirements for organizations providing medical care, including the organization and conduct of sanitary and anti-epidemic measures to prevent infectious diseases in these organizations: SanNiP № 73: utv postanovleniem M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 05 iyulya 2017 g. Minsk, RB; 2017. 34 p. (In Russ.)
9. Shestopalov NV, Panteleeva LG, Sokolova NF, Abramova I.M., Lukichev SP. Federal Clinical Recommendations on the Selection of Chemical Disinfection and Sterilization Products for Use in Medical Organizations. Moscow, RF; 2015. 67 p. (In Russ.)
10. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906>. [Accessed 28th July 2023].
11. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and general safety requirements: GOST 12.1.007-76. Vved. 1977-01-01. Moscow, RF; Standartinform; 2007. 7 p. (In Russ.)
12. A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy. Geneva, 2009. 48 p.
13. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(9):1189-220.
14. Shestopalov NV, Fedorova LS, Skopin AYU. Antimicrobial activity and minimum effective concentrations of chemical compounds in disinfectants. *Gigiena Sanitariya*. 2019;98(10):1031-6. (In Russ.)
15. Ethanol, solution for external use, 70%: instruksiya po med primeneniyu lekarstv sredstva № 715: soglasovano M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus' 01.07.2014. Minsk, RB; 2014. 2 p. (In Russ.)
16. Miklis NI, Burak II. Characterization of microbiological indicators of the effectiveness of alcohol-containing products. *Zhurn GrGMU*. 2022;20(3):321-9. (In Russ.)
17. Kampf G, Ostermeyer C, Werner HP, Suchomel M. Efficacy of hand rubs with a low alcohol concentration listed as effective by a national hospital hygiene society in Europe. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013 Jun;2:19. doi: 10.1186/2047-2994-2-19.
18. Instruction for use of disinfectant "AHD 2000-special" (skin antiseptic) No. 0708-03 dated 07 Aug 2003. Moscow, RF; 2003. 8 p. (In Russ.)
19. Vsemir organizatsiya zdravookhraneniya. WHO

- recommended formulations of handrub antiseptics: a guide for the organization of field production [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://life4me.plus/bundles/hivresources/pdf/covid/guide_local_production_ru.pdf. Data dostupa: 28.07.2023.
20. Instructions on disinfection measures for prevention of diseases caused by coronaviruses: pril k pis'mu Rospotrebnadzora ot 23.01.2020 g. № 02/770-2020-32 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347527/7e6b83cb214335768ad6ec8c218e6066b627547b///. Data dostupa: 28.07.2023. (In Russ.)
 21. On Circulation of Medicines: Zakon Resp. Belarus', 20 iyulya 2006 g, № 163-Z: v red ot 14.10.22 g, № 213-Z. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus' Etalon [Elektronnyi resurs]. Minsk, 2023. (In Russ.)
 22. Yurkevich AB, Burak II. Pharmaceutical technology for the pharmacy manufacture of medicines: posobie dlya studentov vuzov. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 418 p. (In Russ.)
 23. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', UP «Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni»; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: in 2 vol. T 1: General methods of quality control of medicinal products. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 p. (In Russ.)
 24. On approval of Instruction No. 4.2.10-22-102-2005 "Determination of microbiological purity of disinfectants and antiseptics": postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 30 dek 2005 g, № 283. V: OOO «YurSpektr», Nats tsentr pravovoi inform Resp. Belarus'. Konsultant plyus: Belarus' [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
 25. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus'. Requirements for setting up experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruktsiya 1.1.11-12-35-2004. Minsk, RB; 2004. 42 p. (In Russ.)
 26. Perfumery and cosmetic products. Methods of determination and evaluation of clinical and laboratory indicators of safety: GOST 33483-2015. Vved 2016-09-01. Minsk, RB: Gosstrandart; 2016. 16 p. (In Russ.)
 27. Gudkova EI, Krasilnikov AP, Adarchenko AA, sost. Methods for testing the antimicrobial activity of prophylactic antiseptics: metod ukazaniya № 11-13-1-97 M-va zdravookhraneniya Resp Belarus'. Minsk, RB; 1997. 11 p. (In Russ.)
 28. Methods for testing and evaluating the antimicrobial activity of disinfectants and antiseptics: instruktsiya po primeneniyu № 11-20-204-2003: utv gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' 22 dek 2003 g. Minsk, RB; 2003. 41 p. (In Russ.)
 29. Disinfectants. Suspension method for determination of antimicrobial activity: GOST R 59072-2020. Vved 2021-02-01. Moscow, RF: Standartinform; 2020. 15 p. (In Russ.)
 30. Zhiltsov IV, Semenov VM, Zenkova SK. Fundamentals of medical statistics. Biomedical research design: prakt ruk. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 154 p. (In Russ.)
 31. Update on European Standards for Hand Disinfection. Chistye Pomescheniya Tekhnol Sredy. 2013;(3(47)):4-6. (In Russ.)

Submitted 15.05.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

Н.И. Миклис – к.м.н., доцент, зав. кафедрой экологической и профилактической медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6496-4472>, E-mail: miklisnatalia@gmail.com – Миклис Наталья Ивановна;

И.И. Бурак – д.м.н., профессор кафедры экологической и профилактической медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>;

Т.М. Красовская – ассистент кафедры экологической и профилактической медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2182-9670>;

А.Б. Юркевич – к.ф.н., доцент кафедры экологической и профилактической медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1044-1577>.

Information about authors:

N.I. Miklis – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Environmental and Preventive Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6496-4472>, e-mail: miklisnatalia@gmail.com – Natalia I. Miklis;

I.I. Burak – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Environmental and Preventive Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>;

T.M. Krasovskaya – lecturer of the Chair of Environmental and Preventive Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2182-9670>;

A.B. Yurkevich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Environmental and Preventive Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1044-1577>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.88>

Валидация методики количественного определения ибупрофена в спрее для наружного применения

О.А. Сушинская, Н.С. Голяк

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 88-96.

Validation of the method for the quantitative determination of ibuprofen in the spray for external use

O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):88-96.

Резюме.

Цель исследования – разработка и валидация методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 3 опытно-промышленные серии спрея, содержащего в качестве действующих веществ ибупрофен 5%_(м/м) и полыни горькой травы жидкий экстракт. Испытания проводили на хроматографической колонке Zorbax Eclipse XBD C18 (размер 250×4,6 мм, размером частиц 5 мкм, Agilent), с подвижной фазой, состоящей из фосфорной кислоты, воды и ацетонитрила для хроматографии в соотношении 0,5:660:340. Валидационными параметрами количественного определения ибупрофена в спрее являлись показатели точности (правильность, воспроизводимость и повторяемость) и валидационные характеристики (специфичность и линейность, робастность).

Результаты. В результате валидации аналитической методики доказана ее специфичность, подтверждена линейность, квадрат коэффициента корреляции линейной зависимости составляет 0,9985. Показано, что методика применима для идентификации и количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, определена правильность методики, открываемость которой составляет от 99,44 до 103,04%. Показано, что аналитическая методика обладает необходимой прецизионностью, относительное стандартное отклонение при определении внутрилабораторной воспроизводимости составило 1,54 и 0,98%, при оценке сходимости составило 1,31%, что соответствует необходимым требованиям. Содержание ибупрофена в комбинированном спрее составило 51,8±0,68 мг/г.

Заключение. Валидационные испытания подтвердили, что аналитическая методика является достоверной, точной и прецизионной и может быть использована для идентификации и количественного определения ибупрофена в спрее, что позволяет рекомендовать ее как для рутинного контроля качества разработанного препарата, так и для изучения его стабильности.

Ключевые слова: количественное определение, ибупрофен, валидация, высокоэффективная жидкостная хроматография, спрей, наружное применение.

Abstract.

The aim of the study was the development and validation of the method for quantitative determination of ibuprofen in a combined spray by high-performance liquid chromatography.

Material and methods. The object of the study was 3 pilot-industrial series of the spray containing ibuprofen 5%_(m/m) and wormwood bitter herb liquid extract as active ingredients. The tests were carried out on a Zorbax Eclipse XBD C18 chromatographic column (size 250×4.6 mm, particle size 5 microns, Agilent), with a mobile phase consisting of phosphoric acid, water and acetonitrile for chromatography in a ratio of 0.5:660:340. Accuracy indicators, such as correctness, reproducibility and repeatability, and validation characteristics – specificity, linearity and robustness were the validation parameters of the quantitative determination of ibuprofen in the spray.

Results. As a result of validation of the analytical method, its specificity was proved, linearity was confirmed, the square of the correlation coefficient of the linear dependence is 0.9985. It has been shown that the method is applicable for the identification and quantitative determination of ibuprofen in a combined spray, the correctness of the method has been determined, the openability of which is from 99.44 to 103.04%. It has been shown that the analytical method has the necessary precision, the relative standard deviation in determining intra-laboratory reproducibility made up 1.54 and 0.98%, in assessing convergence it was 1.31%, which meets the necessary requirements. The ibuprofen content in the combined spray was 51.8 ± 0.68 mg/g.

Conclusions. Validation tests have confirmed that the analytical technique is reliable, accurate and precise and can be used to identify and quantify ibuprofen in a spray, which makes it possible to recommend it both for routine quality control of the developed drug and for studying its stability.

Keywords: quantitative determination, ibuprofen, validation, high-performance liquid chromatography, spray, external use.

Введение

Количественное определение действующих веществ является одним из основных показателей качества для любого лекарственного препарата, как зарегистрированного на рынке, так и разрабатываемого. Согласно Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) количественное определение ибупрофена в активной фармацевтической субстанции проводится методом кислотно-основного титрования, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяется содержание сопутствующих примесей, идентификация ибупрофена проводится методом абсорбционной спектрофотометрии или тонкослойной хроматографии [1]. Использование различных инструментальных методов для определения разных показателей качества одного препарата замедляет процесс его стандартизации. Актуальным является разработка методик, которые можно было бы использовать как для идентификации, так и для количественного определения ибупрофена и его сопутствующих примесей, а также для изучения стабильности и биофармацевтических исследований высвобождения ибупрофена из жидких лекарственных форм для наружного применения. Это связано с тем, что некоторые методики недостаточно селективны и не всегда точны, иногда длительны и трудоемки в исполнении [2-5]. Для проведения количественного определения и идентификации ибупрофена в составе разработанного лекарственного препарата в виде комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, рекомендуется метод ВЭЖХ с УФ-детектированием как наиболее универсальный, чувствительный и селективный метод [5-8].

Цель исследования – разработка и валидация количественного определения ибупрофена в ком-

бинированном спрее методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 3 опытно-промышленные серии спрея, содержащего в качестве действующих веществ ибупрофен 5%(м/м) и полыни горькой травы жидкий экстракт, полученные на фармацевтическом предприятии ООО «Фортива Мед». Для проведения исследования использовались следующие субстанции и реактивы: ибупрофен (99,5%, IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd., Индия), кислота ортофосфорная (х.ч., ООО «АналитКомплект», ГОСТ 6552-80), метанол для ВЭЖХ (Carlo Erba, CAS 67-56-1), ацетонитрил для ВЭЖХ (Carlo Erba, CAS 75-05-8).

Приготовление испытуемого раствора. 2,0000 г спрея помещают в мерную колбу на 50,0 мл, добавляют 25,0 мл метанола и перемешивают. Доводят раствор метанолом до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора сравнения. 100,00 мг субстанции ибупрофена помещают в мерную колбу и растворяют в 20,0 мл метанола, затем доводят до метки 50,0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора плацебо. 2,0000 г спрея без содержания ибупрофена помещают в мерную колбу, добавляют 25,0 мл метанола и взбалтывают. Доводят раствор метанолом до метки 50,0 мл, перемешивают и так же фильтруют.

Приготовленные растворы используются свежими.

Подбор условий хроматографирования осуществляли на основании требований частной фар-

макопейной статьи на субстанцию ибупрофена ГФ РБ по определению сопутствующих примесей [1]. Однако вместо колонки размером 4,6×150 мм была использована колонка 4,6×250 мм, что позволило ускорить время хроматографирования и выход пика ибупрофена в 2 раза по сравнению с фармакопейными значениями времени удерживания, также нами предложен изократический режим элюирования, так как использование градиентного режима актуально при разработке методик обнаружения примесей ибупрофена и при его количественном определении существенно не влияет на показатели пика (табл. 1).

Пригодность хроматографической системы определяется по 5 последовательным хроматограммам раствора сравнения в соответствии с требованиями ГФ РБ [1].

Содержание ибупрофена (X, мг) в 1,0 г комбинированного спрея вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times P}{S_0 \times m_1 \times 100} \quad (1),$$

где:

S_1 – среднее значение площади пика ибупрофена испытуемого раствора;

S_0 – среднее значение площади пика ибупрофена раствора сравнения;

m_1 – масса навески спрея, в г;

m_0 – масса навески субстанции ибупрофена, в мг;

P – чистота субстанции ибупрофена, в %.

Содержание ибупрофена в 1,0 г спрея должно быть от 45,0 мг до 55,0 мг.

Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями ГФ РБ, Фармакопеи Евразийского экономического союза и Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств Евразийской экономической комиссии по критериям: специфичность, линейность, правильность, воспроизводимость и повторяемость, робастность [1, 9, 10].

Специфичность метода оценивали анализом пяти растворов плацебо, пяти испытуемых растворов спрея с ибупрофеном и пяти растворов сравнения субстанции ибупрофена.

Для оценки линейности методики готовили 7 уровней концентраций. Соответствующие растворы готовили путем изменения количества аликвоты. Аналитическую область методики устанавливали в соответствии с диапазоном значений, соответствующих уровням концентраций от 25 до 175%. Вывод о линейности делается на основании расчета коэффициента корреляции. Аналитическая методика считается линейной, если рассчитанный квадрат коэффициента корреляции составляет не ниже 0,9950.

Повторяемость (сходимость) методики определяли в 6 повторностях, с дальнейшим определением относительного стандартного отклонения (коэффициента вариации). Относительное стандартное отклонение для 6 измерений должно быть не более 5% [9, 11, 12].

Определение внутрилабораторной прецизионности методики проводили в разные дни 2 аналитика на 3 сериях комбинированного спрея в 3 повторностях каждый. Критерий приемлемости внутрилабораторной воспроизводимости – относительное стандартное отклонение, которое должно быть не более 10% [9, 11, 12].

Таблица 1 – Основные условия хроматографирования

Параметр	Значение
Хроматограф	Dionex UltiMate 3000 Systems (Thermo Scientific, США, свидетельство о государственной поверке №1-0445364-5022 от 22.11.2022 г.)
Неподвижная фаза	Колонка Zorbax Eclipse XBD-C18, Agilent (размер 4,6×250 мм, заполненная силикагелем октадецильным эндкепированным с размером частиц 5 мкм)
Подвижная фаза	Фосфорная кислота – вода для хроматографии – ацетонитрил для хроматографии (0,5:660:340)
Объем пробы	20,0 мкл
Режим элюирования	Изократический (скорость потока – 2,0 мл/мин)
Детектор и длина волны	Спектрофотометрический, 264 нм
Температура колонки	30°C
Время хроматографирования	10 минут
Программное обеспечение	Программное обеспечение Chromeleon 7.2.10 для системы хроматографических данных (Thermo Scientific, США)

Правильность оценивалась на 3 уровнях концентраций в 3 повторностях в пределах диапазона применения. Испытуемые растворы готовили трех концентраций с добавлением субстанции ибупрофена 25, 50 и 75% к его исходной концентрации в спрее. Средний процент открываемости аналитической методики и его среднее значение должны находиться в пределах $100 \pm 3\%$ [9, 11, 12].

Робастность методики продемонстрировали путем изменения критических параметров метода, таких как: изменение скорости потока на $\pm 10\%$ от 2,0 мл/мин, изменения температуры, изменения соотношения состава подвижной фазы. Статистическая обработка результатов испытаний проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и пакета анализа данных Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Оценка специфичности валидируемой методики основывается на получении хроматограмм растворов известного состава [1]. Для этого были получены хроматограммы стандартного раствора ибупрофена, раствора плацебо, без содержания ибупрофена и испытуемого раствора. Хроматограммы представлены на рисунке 1.

При сравнении полученных хроматограмм видно, что время удерживания пика ибупрофена испытуемого раствора соответствует времени удерживания пика ибупрофена у раствора сравнения. При анализе хроматограммы раствора плацебо пика ибупрофена не обнаружено. Таким образом, подтверждена специфичность аналитической методики, что позволяет провести количественное определение и идентификацию ибупрофена в комбинированном

спрее. Результаты анализа растворов приведены в таблице 2.

Как видно из полученных данных, фактор асимметрии пика ибупрофена в растворе сравнения составляет $1,32 \pm 0,01$ (критерий – не более 2,0), число теоретических тарелок 12144 ± 407 (критерий – не менее 2000), относительные стандартные отклонения (RSD) времени удерживания и площади пика не превышают 5%.

Критическое значение U-критерия Манна-Уитни (при $P=95\%$, $n_1, n_2=5$) составляет 4. U-критерий Манна-Уитни составил 8. Следовательно, $U_{кр} < U_{набл}$ (при $p > 0,05$), что говорит о незначительности различий между результатами времени удерживания ибупрофена у испытуемого раствора и раствора сравнения.

Хроматограммы, полученные при определении линейности методики, представлены на рисунке 2. Результаты оценки линейности приведены в таблице 3.

Значение квадрата коэффициента корреляции для средних значений 7 уровней концентрации ибупрофена составил 0,9985, полученные результаты удовлетворяют нормируемому критерию в 0,9950 (рис. 3). Угловой коэффициент составляет 48,271, точка пересечения с осью координат 3,1891.

Аналитическая область методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее в диапазоне от 25 до 175% удовлетворяет требованиям. Результаты испытания правильности методики для испытуемого раствора представлены в таблице 4.

Установлено, что среднее значение процента открываемости аналитической методики составляет $101,57 \pm 1,40\%$ и находится в пределах от 99,44% до 103,04%, что соответствует требованиям нормы

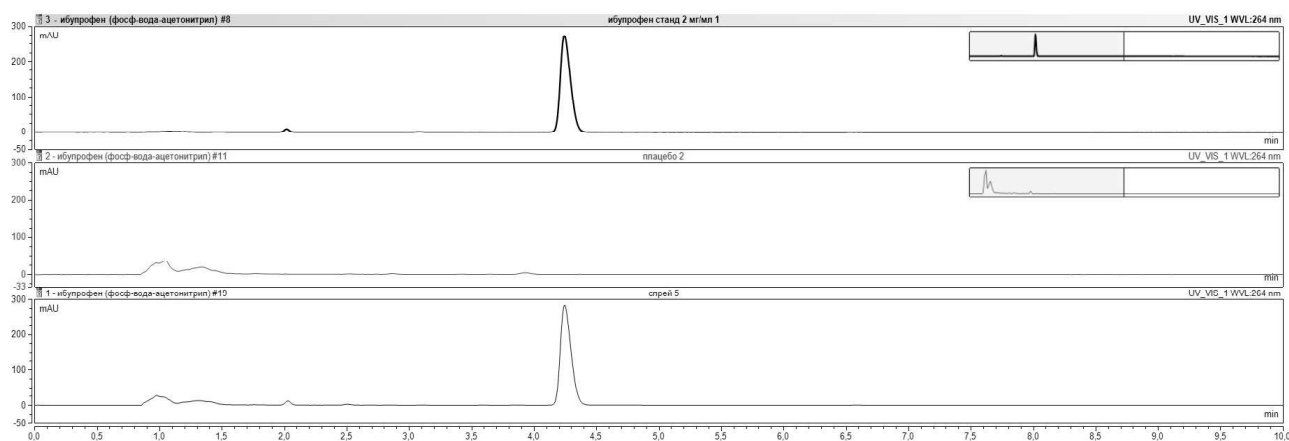


Рисунок 1 – Хроматограммы: 1) стандартного раствора ибупрофена, 2) раствора плацебо, 3) испытуемого раствора

Таблица 2 – Характеристики хроматографического пика субстанции ибупрофена в испытуемых растворах и растворах сравнения

№	Время удерживания ибупрофена, min	Площадь пика ибупрофена, mAU×min	Фактор асимметрии пика	Число теоретических тарелок
<i>Испытуемый раствор</i>				
1	4,31	28,0887	1,35	11870
2	4,24	28,1625	1,34	11573
3	4,24	28,2220	1,34	11596
4	4,24	28,1866	1,35	11599
5	4,24	28,1411	1,35	11559
<i>Средние значения, ($\bar{x} \pm S$)</i>	4,26±0,03	28,1602±0,0499	1,35±0,01	11639±130
<i>Раствор сравнения</i>				
1	4,24	25,8810	1,33	12787
2	4,21	25,8773	1,34	12257
3	4,24	25,7668	1,31	12012
4	4,24	25,7691	1,31	11945
5	4,24	25,7778	1,31	11719
<i>Средние значения, ($\bar{x} \pm S$)</i>	4,23±0,01	25,8144±0,0592	1,32±0,01	12144±407

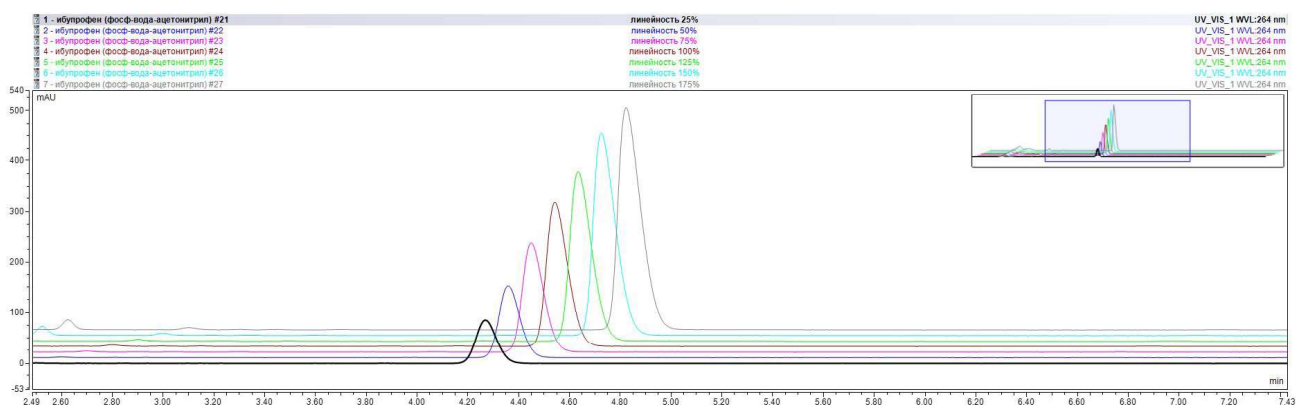


Рисунок 2 – Хроматограммы испытуемых растворов в диапазоне концентраций от 25 до 175%

в 100±3% [9, 11, 12]. Данные испытаний повторяемости методики представлены в таблице 5.

Коэффициент вариации (RSD) для 6 определений составил 1,31%, что удовлетворяет условию не более 5% [9, 11, 12]. Результаты испытания внутрилабораторной прецизионности методики представлены в таблице 6.

Согласно таблице критическое значение критерия Фишера (F_k) составляет 3,44 (при P=95%) [1]. Критерий Фишера вычисляют путем нахождения отношения между дисперсиями двух выборок по формуле:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (2)$$

Рассчитанное значение критерия составило 2,49 ($F_э$, при P=95%), что меньше критического

значения. Полученные значения RSD составляют 1,54 и 0,98% соответственно и не превышают 10%.

Критерием приемлемости при изучении робастности (устойчивости) методики являются параметры пригодности системы. Параметры пригодности системы, полученные в ходе исследования устойчивости испытуемого раствора, представлены в таблице 7.

В результате изучения устойчивости аналитической методики количественного определения ибупрофена установлено, что изменение скорости потока, изменение температуры либо соотношения компонентов подвижной фазы существенно не изменяют характеристики пика действующего вещества, которые удовлетворяют критериям пригодности системы [9, 11].

Таблица 3 – Результаты оценки линейности

Уровень концентрации, %	Площадь пика, mAU×min						Средние концентрации ибупрофена, мг/мл
	1	2	3	4	5	Среднее значение	
25%	8,349	7,541	7,570	7,571	8,189	7,844±0,392	15,12±0,76
50%	13,963	13,954	13,983	13,998	13,744	13,928±0,105	26,84±0,20
75%	19,736	19,750	19,785	19,768	21,166	20,041±0,629	38,62±1,21
100%	27,251	27,246	26,974	26,507	28,303	27,256±0,659	52,53±1,27
125%	31,731	34,623	34,648	34,636	33,711	33,870±1,261	65,27±2,43
150%	35,458	39,619	39,563	39,681	40,830	39,030±2,065	75,22±3,98
175%	42,217	45,621	45,629	45,674	45,570	44,942±1,524	86,61±2,94

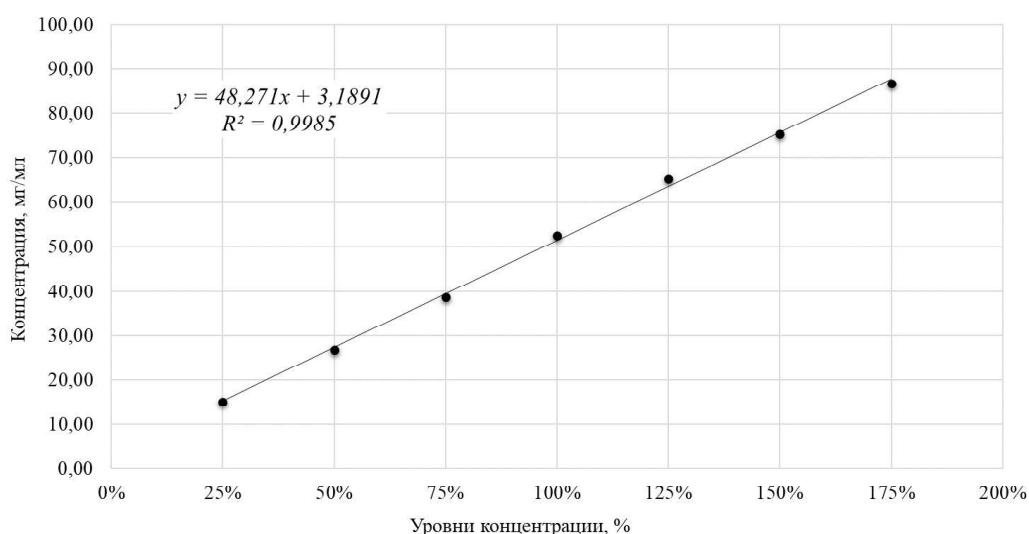


Рисунок 3 – График линейности аналитической методики определения ибупрофена

Таблица 4 – Результаты испытания правильности методики

№	Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл	Добавка субстанции ибупрофена, %	Теоретическое значение, мг/мл	Полученное значение, мг/мл	Абсолютная ошибка, мг/мл	Открытость, %			
1-1	51,85	25	64,81	64,77	0,04	99,94			
1-2		50	77,78	77,35	0,43	99,44			
1-3		75	90,74	93,34	-2,60	102,87			
2-1		25	64,81	65,13	-0,32	100,49			
2-2		50	77,78	79,47	-1,69	102,17			
2-3		75	90,74	93,50	-2,76	103,04			
3-1		25	64,81	65,35	-0,54	100,83			
3-2		50	77,78	79,66	-1,88	102,41			
3-4		75	90,74	93,42	-2,68	102,95			
<i>Метрологические характеристики</i>									
f		\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
8		101,57	1,40	0,014	1,97	95	2,306	1,076	1,06

Таблица 5 – Результаты испытания повторяемости методики

№ испытания		Площадь пика, mAU×min			Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл				
1		27,2514			52,52				
2		27,2457			52,51				
3		26,9737			51,98				
4		26,5074			51,09				
5		26,8525			51,75				
6		26,4345			50,95				
<i>Метрологические характеристики</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
5	51,80	0,68	0,0131	0,46	95	2,570	0,713	1,37	

Таблица 6 – Результаты испытания внутрилабораторной воспроизводимости методики

№ испытания	Концентрация ибупрофена в спрее, мг/мл								
	День 1 Аналитик 1				День 2 Аналитик 2				
1	53,28				52,30				
2	53,13				52,61				
3	52,25				51,53				
4	51,26				51,86				
5	51,91				51,69				
6	50,91				51,27				
7	51,32				51,71				
8	52,01				52,16				
9	52,03				50,98				
<i>Метрологические характеристики (день 1, аналитик 1)</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	52,01	0,80	0,0154	0,6464	95	2,306	0,6149	1,18	
<i>Метрологические характеристики (день 2, аналитик 2)</i>									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	51,79	0,51	0,0098	0,2591	95	2,306	0,3920	0,76	

Итоговые результаты валидационных характеристик методики определения содержания ибупрофена в комбинированном спрее методом ВЭЖХ представлены в таблице 8.

Заключение

Проведена разработка и валидация аналитической методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее для наружного применения. В результате валидации аналитической методики доказана ее специфичность, подтверждена линейность, квадрат коэффициента корреляции линейной зависимости составляет 0,9985, подтверждена устойчивость методики. Показано, что методика применима для идентифика-

ции и количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, определена правильность разработанной методики, открываемость которой составляет $101,57 \pm 1,40\%$. Показано, что аналитическая методика обладает достаточной прецизионностью, коэффициент вариации для результатов количественного определения при оценке повторяемости составляет 1,31%, при оценке внутрилабораторной прецизионности не превышает 10%. Таким образом, валидационные испытания подтвердили, что аналитическая методика является специфичной, прецизионной и достоверной для количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее, что обеспечивает возможность ее использования для стандартизации разработанного препарата.

Таблица 7 – Параметры пригодности системы при исследовании робастности методики

Параметр	Фактор асимметрии пика	Число теоретических тарелок
В соответствии с методикой	1,23	11797
Увеличение скорости потока элюента до 2,1 мл/мин	1,24	11044
Увеличение скорости потока элюента до 2,2 мл/мин	1,22	10749
Уменьшение скорости потока элюента до 1,9 мл/мин	1,21	11744
Увеличение скорости потока элюента до 1,8 мл/мин	1,24	12175
Изменение соотношения компонентов подвижной фазы (увеличение содержания ацетонитрила на 10%)	1,24	11596
Увеличение температуры на 1°C	1,23	11064
Критические значения	не более 2,0	не менее 2000

Таблица 8 – Результаты валидации методики количественного определения ибупрофена в комбинированном спрее

Параметр	Критерий приемлемости	Результат
Специфичность	На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания пика ибупрофена должно соответствовать времени удерживания пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения	Время удерживания пика ибупрофена раствора сравнения 4,23±0,01 Время удерживания пика ибупрофена испытуемого раствора 4,26±0,03
Линейность	$R^2 \geq 0,9950$	$R^2=0,9985$
Правильность	Процент открываемости от 97,0% до 103,0%	101,57±1,40%
Прецизионность:		
Повторяемость	Коэффициент вариации параллельных определений для 6 измерений $RSD \leq 5\%$.	$RSD \leq 1,31\%$
Воспроизводимость	$RSD < 10\%$ $F_k \geq F_\alpha$	$RSD_1 \leq 1,54\%$ $RSD_2 \leq 0,98\%$ $F_\alpha = 2,49$ $F_k > F_\alpha$
Робастность	Фактор асимметрии пика не более 2,0, число теоретических тарелок не менее 2000	Соответствует

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / И. В. Агафонова [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
2. Антипова, Ю. В. Разработка методики количественного определения ибупрофена в пероральном пролонгированном геле / Ю. В. Антипова, Е. О. Бахрушина, М. Н. Анурова // Мед.-фармацевт. журн. «Пульс». 2016. Т. 18, № 5. С. 113–116.
3. Прозорова, Н. А. Разработка и валидация методик анализа лекарственного препарата ибупрофен капсулы 200 мг / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина, Т. И. Ярыгина // Здоровье семьи – 21 век. 2012. №. 4. С. 16–24.
4. Разработка унифицированных методик анализа двухкомпонентных лекарственных форм, содержащих ибупрофен методом ВЭЖХ / Е. М. Артасюк [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2008. Т. 51, вып. 5. С. 25–27.
5. Матольгина, Е. М. Валидация методики определения содержания родственных примесей в лекарственном препарате «Ибупрофен плюс Эколаб», гель для наружного применения, 5%+3% / Е. М. Матольгина, С. Г. Марданлы, Н. П. Николаева // Изв. ГГТУ. Медицина, фармация. 2022. № 2. С. 50–63.
6. Optimization and validation of a method for determination of ibuprofen by HPLC in different pharmaceutical forms: Tablet, syrup, gel and suppository / M. Radi [et al.] // J. Chem. Pharm. Res. 2014 Apr. Vol. 6, N 8. P. 301–304.
7. Rapid and simultaneous determination of paracetamol, ibuprofen and related impurity of ibuprofen by UPLC/DAD / N. V. T. Nguyen [et al.] // Pharm. Sci. Asia. 2018. Vol. 45, N 4. P. 213–220.
8. Количественное определение ибупрофена в лекарственном препарате для увеличения срока годности / Е. А. Ситникова [и др.] // Вопр. обеспечения качества лекарств. 2019. № 1. С. 69–74.
9. Руководство по валидации аналитических методик про-

ведения испытаний лекарственных средств : решение Коллегии Евраз. эконом. комис., 07 авг. 2018 г., № 113 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр Правовой инф. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. Дата доступа: 15.09.2023.

10. Фармакопея Евразийского Экономического Союза : решение Коллегии Евраз. эконом. комис., 11 авг. 2020 г., № 100 : в ред. решения Коллегии Евраз. эконом. комис. от 25.10.2022 г. // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр

Правовой инф. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F92000255>. Дата доступа: 15.09.2023.

11. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний : ТКП 432-2021 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. 18 с.
12. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации : ТКП 438-2012 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. 32 с.

Поступила 12.07.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Agafonova IV, Agafonova IV, Aleksandrova NV, Alekseev NA, Artemyeva OI, Buday AI, Buzuk GN; Sheryakova AA, red; M-vo zdavookhraneniya Resp Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vvod v deistvie s 1 yanv 2013 g prikazom M-va zdavookhraneniya RB ot 25.04.2012. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
2. Antipova YuV, Bakhrushina EO, Anurova MN. Development of a methodology for the quantitative determination of ibuprofen in oral prolonged gel. Med-Farmatsevt Zhurn Pul's. 2016;18(5):113-6. (In Russ.)
3. Prozorova NA, Vdovina GP, Yarygina TI. Development and validation of analytical methods for the medicinal product ibuprofen capsules 200 mg. Zdorov'e sem'i – 21 vek. 2012;(4):16-24. (In Russ.)
4. Artasyuk EM, Illarionova EA, Fedorova GA, Syrovatskiy IP. Development of unified methods for the analysis of two-component dosage forms containing ibuprofen by HPLC method. Izv Vvuzov Khimiya Khim Tekhnologiya. 2008;51(vyp 5):25-7. (In Russ.)
5. Matolygina EM, Mardanly SG, Nikolaeva NP. Validation of the method for determining the content of related impurities in the medicinal product "Ibuprofen plus Ecolab", gel for external application, 5%+3%. Izv GGTU Meditsina Farmatsiya. 2022;(2):50-63. (In Russ.)
6. Radi M, Ramli Y, El Karbane M, Elalami A, Karrouchi K, A. Bekkali, et al. Optimization and validation of a method for determination of ibuprofen by HPLC in different pharmaceutical forms: Tablet, syrup, gel and suppository. J Chem Pharm Res. 2014 Apr;6(8):301-4.
7. Nguyen NVT, Tran TNT, Nguyen MQ, Nguyen TK. Rapid and simultaneous determination of paracetamol, ibuprofen and related impurity of ibuprofen by UPLC/DAD. Pharm Sci Asia. 2018;45(4),213-20. doi :10.29090/psa.2018.04.017.0056
8. Sitnikova EA, Rogozhnikova EP, Mardanly SG, Kiseleva VA. Quantification of ibuprofen in a medicinal product to extend shelf life. Vopr Obespecheniya Kachestva Lekarstv Sredstv. 2019;(1):69-74. (In Russ.)
9. Guidelines for validation of analytical methodologies for drug testing: reshenie Kollegii Evraz ekonom komis, 07 avg 2018 g, № 113. Nats tsentr Pravovoi inf Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. [Accessed 15th September 2022]. (In Russ.)
10. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union: reshenie Kollegii Evraz ekonom komis, 11 avg 2020 g, № 100: v red resheniya Kollegii Evraz ekonom komis ot 25.10.2022 g. Nats tsentr Pravovoi inf Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F92000255>. [Accessed 15th September 2022]. (In Russ.)
11. Manufacture of medicinal products. Validation of test methods: TKP 432-2021 (02041). Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 18 p. (In Russ.)
12. Drug manufacturing. Application of statistical methods of validation: TKP 438-2012 (02041). Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 32 p. (In Russ.)

Submitted 12.07.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

О.А. Сушинская – м.ф.н., аспирант кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,

e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Сушинская Ольга Александровна;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

Information about authors:

O.A. Sushinskaya – Master of Pharmaceutical Sciences, postgraduate of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,

e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Olga A. Sushinskaya;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.97>

Изменчивость фенольного состава почек и листьев корневой поросли *Syringa vulgaris* L. в период основных фаз вегетации материнского растения

О.А. Яковлева¹, Р.И. Лукашов², Л.А. Любаковская¹, С.В. Цаприлова³

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

³Витебская ТПРУП «Фармация», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 97-104.

Variability of the phenolic composition of buds and leaves of *Syringa vulgaris* L. root growth during the main phases of vegetation of a mother plant

O.A. Yakovleva¹, R.I. Lukashov², L.A. Lyubakovskaya¹, S.V. Tsaprilova³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Vitebsk TPRUE "Pharmacy", Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):97-104.

Резюме.

Цель работы – установить состав и проанализировать удельное содержание фенольных соединений в почках и листьях корневой поросли *Syringa vulgaris* L. в период основных фаз вегетации материнского растения.

Материал и методы. Объектом изучения явились листовые почки и листья корневой поросли дикорастущей *Syringa vulgaris* L., собранные в период основных 6 фаз вегетации материнского растения, определенные согласно методике фенологических наблюдений, произрастающие в северной части города Витебска. Установление компонентного состава проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. Компонентный состав и удельное содержание фенольных соединений почек и листьев корневой поросли *Syringa vulgaris* L. непостоянны и зависят от фенологических фаз развития растения. В фазе бутонизации материнского растения наблюдается максимальное содержание изокверцитрина – 76,9%, в фазе одревеснения материнского растения – максимальное содержание м-н-рутинозида – 8%, неидентифицированного флавоноида 1 – 22,7% и неидентифицированного флавоноида 2 – 13,1%, а в фазу созревания плодов на материнском растении – олеуропеина – 31,8% и неидентифицированного флавоноида 3 – 21,8%.

Заключение. Почки и листья корневой поросли можно рекомендовать в качестве перспективного источника для получения таких веществ, как: олеуропеин, изокверцитрин и м-н-рутинозид. Эти вещества оказывают кардиопротекторное, противовоспалительное, антиоксидантное, антиангиогенное, нейропротекторное и противоопухолевое действие. Проведение дальнейших исследований по установлению структуры неидентифицированных соединений является актуальным ввиду их высокого содержания в почках и листьях корневой поросли *Syringa vulgaris* L.

Ключевые слова: листья и корневая поросль сирени обыкновенной, ВЭЖХ, *Syringa vulgaris* L., изокверцитрин, м-н-рутинозид, олеуропеин.

Abstract.

Objectives. To establish the composition and to analyze the specific content of phenolic compounds in the buds and leaves of *Syringa vulgaris* L. root growth during the main vegetation phases of a mother plant.

Material and methods. The object of the study was the buds and leaves of the root shoots of wild *Syringa vulgaris* L., collected during the main 6 phases of the plant's vegetation, determined according to the method of phenological

observations, growing in the north part of the city of Vitebsk. The composition was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results. The component composition and specific content of phenolic compounds of the buds and leaves of the root growth of *Syringa vulgaris* L. is unstable and depends on the phenological phases of plant development. The maximum content of isoquercitrin – 76.9% is observed in the budding phase of the mother plant, the maximum accumulation of m-n-rutinoside – 8%, unidentified flavonoid 1 – 22.7% and unidentified flavonoid 2 – 13.1% can be detected in the lignification phase of the mother plant, the content of oleuropein – 31.8% and of unidentified flavonoid 3 – 21.8% reaches its maximum in the phase of fruit ripening on the mother plant.

Conclusions. The buds and leaves of root shoots can be recommended as a promising source for obtaining such substances as oleuropein, isoquercitrin and m-n-rutinoside. These substances have cardioprotective, anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenic, neuroprotective and antitumor effects. Conducting further studies to establish the structure of unidentified compounds is relevant due to their high content in the buds and leaves of the root shoots of *Syringa vulgaris* L.

Keywords: leaves and root shoots of common lilac, HPLC, *Syringa vulgaris*, isoquercitrin, m-n-rutinoside, oleuropein.

Введение

В настоящее время лекарственные препараты на основе растений занимают значительное место при общей реализации лекарственных средств (ЛС) на мировом фармацевтическом рынке. Расширение ресурсов лекарственных растений остается одной из актуальных задач фармацевтической отрасли. Наиболее оптимальным направлением поиска новых видов лекарственного растительного сырья является изучение растений, широко представленных во флоре нашей страны.

Сирень обыкновенная (*Syringa vulgaris* L.) представляет собой растение, широко распространенное на территории Республики Беларусь с достаточной сырьевой базой и, следовательно, является перспективным объектом для детального изучения с целью внедрения его в медицинскую практику. Также *Syringa vulgaris* L. выгодно отличается от других видов сирени (таких как: *Syringa reticulata* ssp. *Amurensis* (Rupr.) P.S.Green, *Syringa reticulata* ssp. *Reticulate* (Blume) H.Hara, *S. emodi* Wall, *S. x henryi* Schneid, *S. josikaea* Jacq., *S. kamarowii* Schneid, *S. pubescens* Turcz., *S. swegenozowii* Koehne, *S. wolfii* Schn., *S. velutina* Kom) продолжительным периодом вегетации (первые листья появляются в конце апреля – начале мая, полное облиствение происходит во второй половине мая; цветение – с III-й декады мая по I-ю декаду июня; созревание плодов – в октябре; опадение листьев – в ноябре), что указывает на ее высокую экологическую пластичность и устойчивость, однако требует изучения зависимости содержания действующих веществ

от фаз вегетации, так как одним из важных условий рационального использования лекарственного сырья является определение сроков заготовки растений в фазу максимального накопления действующих веществ [1].

Общей зависимости для всех растений между фазами вегетации и накоплением биологически активных соединений не существует. Так, при анализе литературных источников по содержанию флавоноидов в растениях было показано, что их максимальное количество приходится на фазу бутонизации и цветения [2]. Эта зависимость характерна для ортилии однобокой, манжетки, наперстянки крупноцветковой, желтушника [3]. А в побегах рододендрона даурского максимальное количество флавоноидов приходится на фазу созревания плодов [4]. В корнях шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) содержание биологически активных веществ в фазу цветения снижалось и было максимально в фазу плодоношения [5, 6]. Поэтому для каждого растения необходимо проводить исследования с целью установления данной зависимости.

В Республике Беларусь *Syringa vulgaris* L. в официальной медицине не применяется, однако в Российской Федерации существует временная фармакопейная статья на кору сирени.

Листья корневой поросли представляют интерес в связи с тем, что при заготовке коры сирени происходит значительное повреждение растения, поэтому в качестве альтернативного сырьевого источника можно рассмотреть корневую поросль *Syringa vulgaris* L. Быстрота роста поросли и простота возобновления насаждений являются выгодной стороной прикорневой по-

росли при изучении ее в качестве нового источника лекарственного растительного сырья.

Целью данного исследования является установление состава и анализ удельного содержания фенольных соединений в почках и листьях корневой поросли *Syringa vulgaris* L. в период основных фаз вегетации материнского растения

Материал и методы

Объектом изучения явились листовые почки и листья корневой поросли дикорастущей *Syringa vulgaris* L., собранные в период основных 6 фаз вегетации материнского растения, определенные согласно методике фенологических наблюдений (1 фаза – период набухания листовых почек, 2 фаза – время разворачивания листовых почек, 3 фаза – бутонизации материнского растения, 4 фаза – цветения материнского растения, 5 фаза – созревания плодов на материнском растении, 6 фаза – одревеснения материнского растения), произрастающие в северной части города Витебска. Заготовку сырья проводили в сухую погоду в соответствующие фазы вегетации. Объекты подвергали воздушно-теневого в хорошо вентилируемых помещениях, без доступа прямых солнечных лучей [7]. Высушенные листовые почки и листья *Syringa vulgaris* L. до проведения исследования хранили в бумажных пакетах в сухом, темном, хорошо проветриваемом помещении при комнатной температуре.

Почки и листья *Syringa vulgaris* L. измельчали до размера, проходящее сквозь сито с диаметром отверстий 2 миллиметра. Фенольные соединения из исследуемого сырья экстрагировали 96% спиртом Р при соотношении 1:60 на кипящей водяной бане в течение 60 минут, затем охлаждали и центрифугировали в течение 3-х минут при 4000 об/мин. Для анализа удельного содержания фенольных соединений использовали надосадочную жидкость.

В работе использовали жидкостный хроматограф Agilent 1260 (Hewlett Packard, США – Германия). Данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Agilent Chem Station for LC 3D. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная октадецилсиликагелем с размером частиц 5 мкм (производитель Agilent Technologies), температура колонки 30С°; состав подвижной фазы: фосфатный буферный раствор с рН=3,0 и ацето-

нитрил (80:20, об/об). Режим элюирования – изократический, скорость подачи подвижной фазы – 1 мл/мин. Объем пробы, вводимой в колонку, составил 10 мкл. В максимумах хроматографических пиков были записаны спектры поглощения в диапазоне длин волн от 190 до 400нм, шаг 1 нм. Идентификацию соединений проводили, сравнивая время удерживания определяемых веществ и максимумы спектров поглощения [8].

Удельное содержание фенольных соединений рассчитывали методом внутренней нормализации. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2010 [9]. Полученные данные приводили в виде средних значений и полуширин доверительных интервалов.

Результаты

Было показано, что качественный состав и удельное содержание фенольных соединений в почках и листьях корневой поросли *Syringa vulgaris* L. в период основных фаз вегетации материнского растения изменчивы (табл. 1).

Обсуждение

В извлечениях листьев корневой поросли *Syringa vulgaris* L. методом ВЭЖХ при длине волны детекции 280 и 360 нм были обнаружены: м-н-рутинозид, олеуропеин, изокверцитрин, а также 3 неидентифицированных флавоноида (табл. 1). При длине волны детекции 280 нм были обнаружены 2 неидентифицированных флавоноида и олеуропеин. Содержание неидентифицированного флавоноида 1 в фазу разворачивания почек в 1,47 раза выше, чем в фазу набухания (9,5%) и составляет 14,0%. Это в 1,28 раза выше, чем в фазу бутонизации (10,9%) и в 1,32 раза, чем в фазу цветения (10,6%). Наибольшее его количество приходится на фазу одревеснения, что составляет 22,7%. В фазу созревания плодов количество этого флавоноида в 1,77 раза ниже по сравнению с его максимальным содержанием в фазу одревеснения и составляет 12,8% (рис. 1).

Содержание неидентифицированного флавоноида 2 (при длине волны детекции 280 нм) в фазе набухания почек составило 3,6%. В фазу разворачивания почек его содержание увеличилось в 1,75 раза и составило 6,3% и в фазу бутонизации – 6,6%. Максимальное содержание этого флавоноида наблюдали в фазу созревания плодов – 13,1%, что

Таблица 1 – Удельное содержание фенольных соединений из почек и листьев корневой поросли *Syringa vulgaris* L.

Соединение	Время удерживания, мин	Спектральные характеристики, нм	Удельное содержание, %					
			Фазы вегетации					
			I	II	III	IV	V	VI
Длина волны 280 нм								
Флавоноид 1	3,17	222 м, 283 м, 358 м	9,5±0,1	14,0±2,8	10,9±1,0	10,6±0,2	12,8±0,2	22,7±0,5
Флавоноид 2	5,03	230 м, 280 м, 358 м	3,6±0,8	6,3±0,3	6,6±0,1	7,5±0,1	16,4±0,1	13,1±0,1
Олеуропеин	10,6	232 м, 282 м	12,1±0,4	13,7±0,3	11,1±0,1	18,7±0,1	31,8±0,2	16,5±0,2
Длина волны 360 нм								
Извокверцитрин	6,3	256 м, 266 пл, 288 м, 354 м	12,1±0,1	19,8±0,9	76,9±0,3	76,6±0,2	55,6±0,1	51,7±0,2
Флавоноид 3	7,02	232 м, 296 пл, 351 м	-	-	0,8±0,1	0,8±0,1	21,8±0,2	15,5±0,1
М-н-рутинозид	7,74	264 м, 300 пл, 347 м	-	-	2,1±0,1	3,4±0,1	7,4±0,1	8,0±0,2

Примечание: пл – плечи, м – максимумы в спектрах поглощения (фазы вегетации: I – набухания почек, II – разверзания почек, III – бутонизации, IV – цветения, V – созревания плодов, VI – одревеснения).

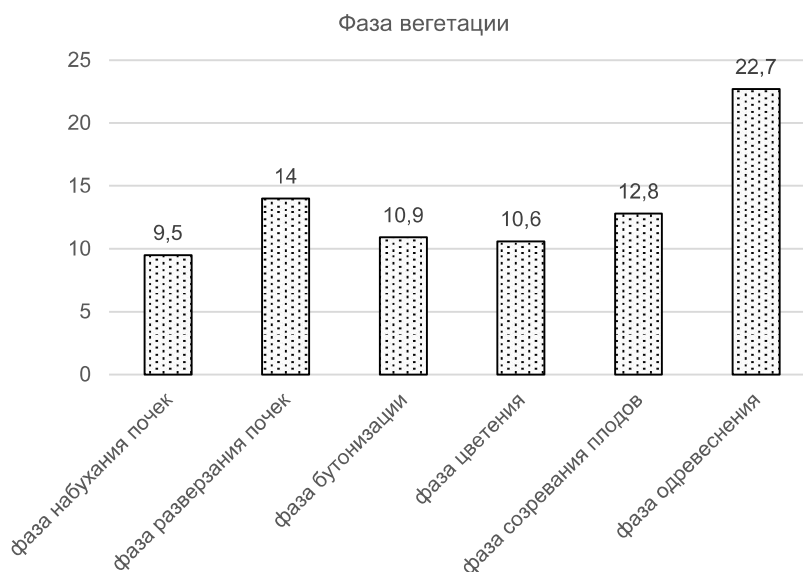


Рисунок 1 – Удельное содержание неидентифицированного флавоноида 1 при длине волны детекции 280 во всех фазах вегетации

превысило содержание более чем в 2 раза по сравнению с фазой созревания плодов (6,4%). В фазу цветения было отмечено снижение содержания флавоноида в 1,75 раза по сравнению с фазой одревеснения (7,5%) (рис. 2).

Олеуропеин обнаружен (при длине волны детекции 280 нм) на ранних этапах вегетации.

Его содержание колебалось от 11,1% до 31,8%. В фазу бутонизации содержание олеуропеина было минимально и составило 11,1%. В фазу набухания почек его содержание составило 12,1%, что в 1,13 раза меньше по сравнению с фазой разверзания почек (13,7%). Максимальное количество олеуропеина выявлено в фазу созревания

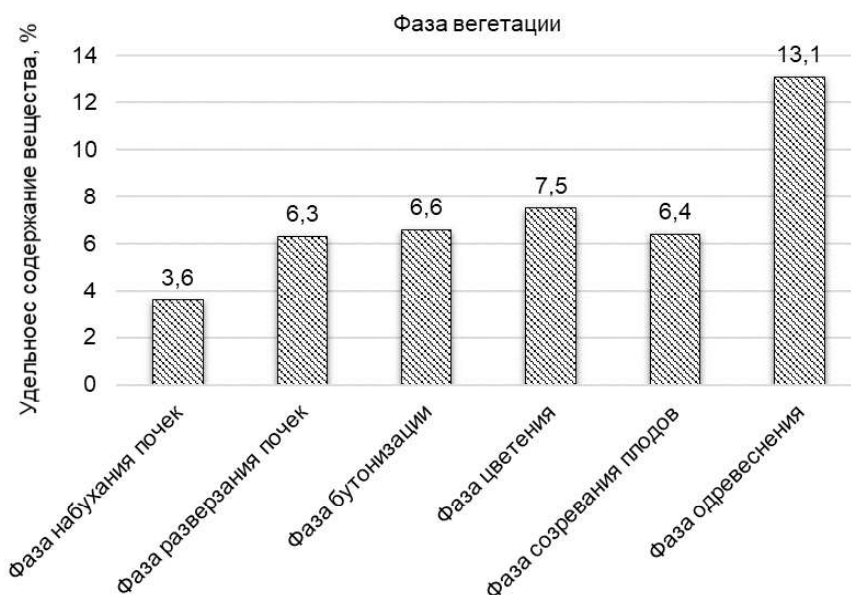


Рисунок 2 – Удельное содержание неидентифицированного флавоноида 2 при длине волны детекции 280 во всех фазах вегетации

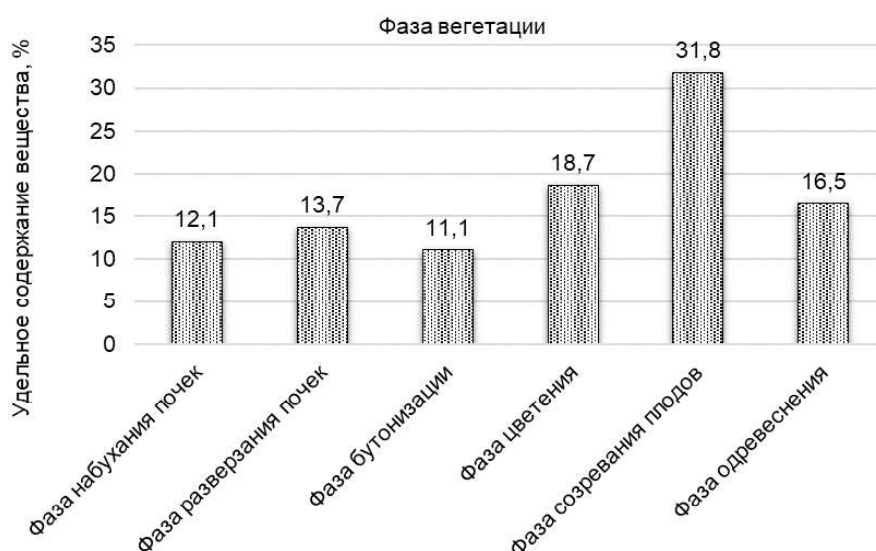


Рисунок 3 – Удельное содержание олеуропеина при длине волны детекции 280 во всех фазах вегетации

плодов и составило 31,8% от общего содержания веществ, что в 1,7 раз больше, чем содержание его в фазу цветения (18,7%). В конечную фазу, фазу одревеснения, содержание олеуропеина снизилось и составило 16,5%, что почти в 2 раза меньше по сравнению с фазой созревания плодов (рис. 3).

При длине волны детекции 360 нм обнаружены: неидентифицированный флавоноид 3, изокверцитрин и м-н-рутинозид. Содержание изокверцитрина колебалось от 12,1% до 76,9%. Наибольшее

его содержание приходилось на середину вегетационного периода (фазы бутонизации и цветения). Удельное содержание составляет 76,9% и 76,6% соответственно, что в 6,35 раза больше, чем в фазу набухания почек (12,1%), и в 3,88 раза больше, чем в фазу разверзания почек (19,8%). В фазу созревания плодов содержание изокверцитрина в 1,1 раза больше, чем в фазу одревеснения (51,7%) и составило 55,6% соответственно (рис. 4).

Неидентифицированный флавоноид 3 (при длине волны детекции 360) не был обнаружен в

фазы набухания и разверзания почек в связи с тем, что на ранних этапах вегетации он образуется из предшественника. В фазы бутонизации и цветения его количества одинаковы и составляют 0,8%. В фазе созревания плодов его содержание увеличивается в 27,25 раза по сравнению с предыдущими фазами и составляет 21,8%. В фазе одревеснения содержание неидентифицированного флавоноида 3 составляет 15,5%, и это значение в 19,4 раза больше, чем в фазы бутонизации и цветения (рис. 5).

М-н-рутинозид (при длине волны детекции 360) не обнаружен в фазы набухания и разверза-

ния почек. В фазу бутонизации его количество минимально и составляет 2,1%. Это в 3,8 раз меньше, чем в фазу одревеснения, где его количество составило 8,0%. В фазу созревания плодов количество М-н-рутинозида составило 7,4%, что в 2,17 раз больше, чем в фазу цветения (3,4%) (рис. 6).

Содержание олеуропеина варьировало от 11,1% до 31,8%, изокверцитрина от 12,1% до 76,9% и м-н-рутинозида от 2,1% до 8,0% при изучении в различные фенофазы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что содержание биологически активных веществ

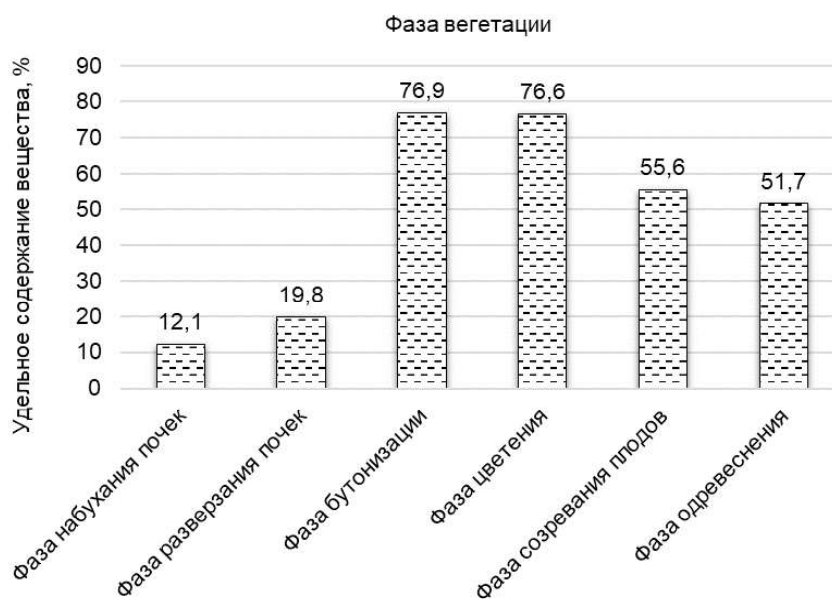


Рисунок 4 – Удельное содержание изокверцитрина при длине волны детекции 360 во всех фазах вегетации

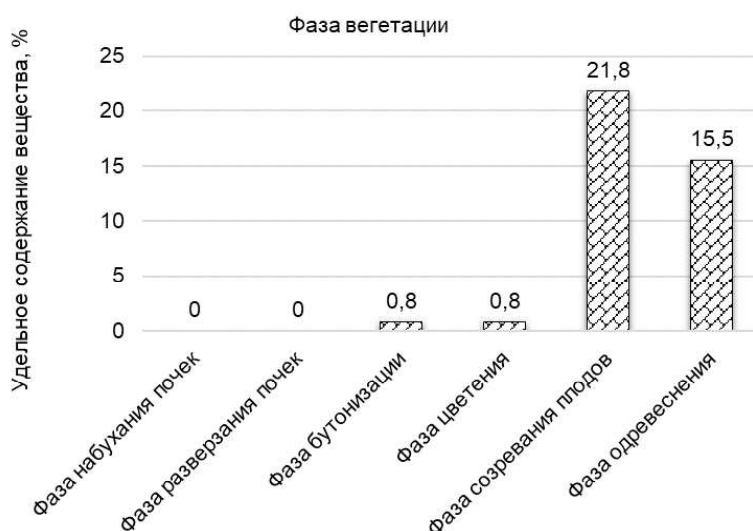


Рисунок 5 – Удельное содержание неидентифицированного флавоноида 3 при длине волны детекции 360 во всех фазах вегетации

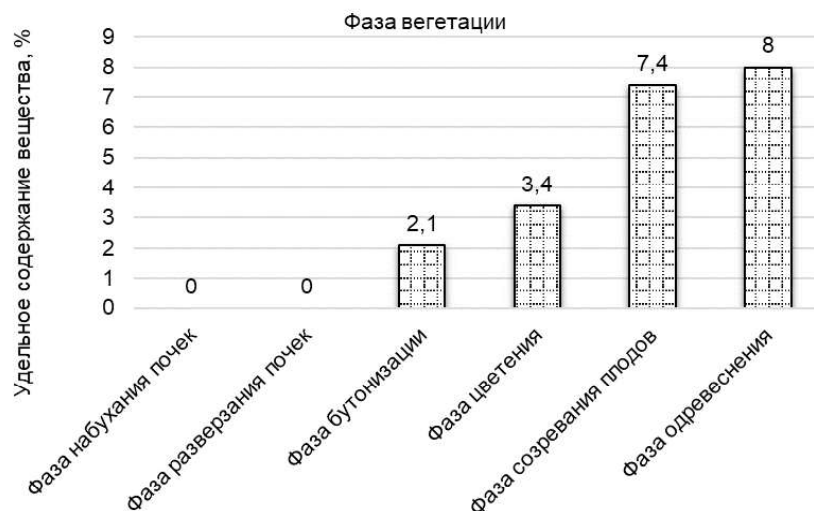


Рисунок 6 – Удельное содержание М-н-рутинозида при длине волны детекции 360 во всех фазах вегетации

зависит от различных процессов происходящих в растении, таких как: рост, развитие, биохимические процессы. Из-за этого и содержание в различные фазы вегетации различно.

Следовательно, для получения сырья с высоким содержанием олеуропеина целесообразно заготавливать сырье в фазу созревания плодов в сентябре, т.к. в это время удельное содержание максимально (31,8%). Для заготовки сырья с высоким содержанием изокверцитрина, которого в листьях *Syringa vulgaris* L. наибольшее удельное содержание, сырье следует заготавливать в фазу бутонизации в мае, так как в этот период он находится в наибольшем количестве (76,9%). Для получения сырья с высоким содержанием м-н-рутинозида сырье следует заготавливать в фазу одревеснения в сентябре, так как его удельное содержание в растении в этот период максимально (8,0%).

Заключение

Компонентный состав и удельное содержание фенольных соединений почек и листьев корневой поросли *Syringa vulgaris* L. непостоянны и зависят от фенологических фаз развития растения:

- в фазу бутонизации наблюдается максимальное содержание изокверцитрина (76,9%),
- в фазу одревеснения – максимальное содержание м-н-рутинозида (8%), флавоноида 1 (22,7%) и флавоноида 2 (13,1%),
- в фазу созревания плодов – олеуропеина (31,8%) и флавоноида 3 (21,8%).

Почки и листья корневой поросли можно рекомендовать в качестве перспективного источника для получения таких веществ, как: олеуропеин, изокверцитрин и м-н-рутинозид. Проведение дальнейших исследований по установлению структуры неидентифицированных соединений является актуальным ввиду их высокого содержания в почках и листьях корневой поросли *Syringa vulgaris* L.

Литература

1. Полякова, Н. В. Сезонный ритм развития видов *Syringavulgaris* L. в г. Уфа / Н. В. Полякова // Вестн. ИрГСХА. 2011. № 44-2. С. 120–125.
2. Экспертиза дикорастущих плодов, ягод и травянистых растений. Качество и безопасность : учебник / И. Э. Цапалова [и др.] ; под общ. ред. В. М. Позняковского. 6-е изд., перераб. и доп. Москва : ИНФРА-М, 2018. 463 с.
3. Ломбоева, С. С. Динамика накопления флавоноидов в надземной части ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) house) / С. С. Ломбоева, Л. М. Танхаева, Д. Н. Оленников // Химия растит. сырья. 2008. № 3. С. 83–88.
4. Динамика содержания флавоноидов и дубильных веществ в надземных органах рододендрона даурского / В. М. Минович [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 6. С. 149–151.
5. Маняхин, А. Ю. Динамика содержания флавоноидов в сырье шлемника байкальского / А. Ю. Маняхин, П. С. Колбин // Тихоокеан. мед. журн. 2013. № 2. С. 60–61.
6. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения : учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 847 с.
7. ТКП 450-2012 (02041), ВУ. Производство лекарственных средств. Надлежащая практика выращивания, сбора, хранения лекарственного растительного сырья = Вытворчасць лекавых сродкаў. Належная практы-

- ка вырощивання, збору, захоування лекавай расліннай сыравіны. Введ. 01.03.13. Минск : Департамент фармацэвт. прам.-сти, 2013. 14 с.
8. Корожан, Н. В. Сравнительный анализ компонентного состава спиртовых извлечений из травы видов череды методом жидкостной хроматографии / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. 2013. № 4. С. 49–56.
 9. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.

Поступила 14.07.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Polyakova NV. Seasonal rhythm of development of *Syringavulgaris* L. species in the city of Ufa. Vestn IrGSKhA. 2011;(44-2):120-5. (In Russ.)
2. Tsapalova IE, Golub OV, Gubina MD, Deryusheva TV, Poznyakovskiy VM; Poznyakovskiy VM, red. Examination of wild fruits, berries and herbaceous plants. Quality and safety: uchebnik. 6-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: INFRA-M; 2018. 463 p. (In Russ.)
3. Lomboeva SS, Tankhaeva LM, Olennikov DN. Dynamics of flavonoid accumulation in the above-ground part of lopsided ortilia (*Orthilia secunda* (L.) house). Khimiya Rastit Syr'ya. 2008;(3):83-8. (In Russ.)
4. Mirovich VM, Fedoseeva GM, Bocharova GI, Chepoguzova AV. Dynamics of flavonoids and tannins content in aboveground organs of *Rhododendron dauricum*. Byul VSNTs SO RAMN. 2005;(6):149-51. (In Russ.)
5. Manyakhin AYU, Kolbin PS. Dynamics of flavonoid content in raw materials of Baikal hellebore. Tikhookean Med Zhurn. 2013;(2):60-1. (In Russ.)
6. Yakovlev GP, red. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin: ucheb posobie. St. Petersburg, RF: SpetsLit; 2013. 847 p. (In Russ.)
7. ТКР 450-2012 (02041), BY. Manufacture of medicinal products. Good practice of cultivation, collection, storage of medicinal plant raw materials = Vytvorchasts' lekavykh srodkaŭ. Nalezhnaya praktyka vyroshchvannya, zboru, zakhoŭvannya lekavai raslinnai syraviny. Vved 01.03.13. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti; 2013. 14 p. (In Russ.)
8. Korozhan NV, Buzuk GN. Comparative analysis of the component composition of alcoholic extracts from the herb of species of succession by liquid chromatography method. Vestn Farmatsii. 2013;(4):49-56. (In Russ.)
9. М-во здравookhraneniya Resp Belarus', UP «Тsentr ekspertiz i ispytanii v zdравookhraneniі»; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: in 2 vol. T 1: General methods of quality control of medicinal products. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 p. (In Russ.)

Submitted 14.07.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

О.А. Яковлева – к.б.н., зав. кафедрой стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: olga.syringa@yandex.ru – Яковлева Ольга Александровна;
Р.И. Лукашов – доцент, к.ф.н., зав. кафедрой организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет,
Л.А. Любаковская – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
С.В. Цаприлова – зав. аптекой № 320 Витебской ТПРУП «Фармация».

Information about authors:

O.A. Yakovleva – Candidate of Biological Sciences, head of the Chair of Standardization of Medicines with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: olga.syringa@yandex.ru – Olga A. Yakovleva;
R.I. Lukashov – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Organization of Pharmacy, Belarusian State Medical University;
L.A. Lyubakovskaya – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology and Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
S.V. Tsaprilova – head of pharmacy No. 320 of Vitebsk TPRUE "Pharmacy".

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.105>

Анализ ассортимента лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь

И.Л. Курс

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 105-121.

Analysis of the range of herbal medicines registered in the Republic of Belarus

I.L. Kurs

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VG MU. 2023;22(4):105-121.

Резюме.

Цель – изучить ассортимент лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП), зарегистрированных в Республике Беларусь.

Материал и методы. Анализировались данные Реестра лекарственных средств Республики Беларусь Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (Государственный реестр ЛС). Анализ ассортимента ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, проводился по следующим критериям: «страна производства», «завод-производитель», «состав», «оригинальность», «лекарственная форма (ЛФ)», «группа по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации».

Результаты. Доля ЛСРП в период с 01.01.2017 по 01.01.2021 варьировала от 11,6 до 13,5% от всех лекарственных препаратов (ЛП), зарегистрированных в Республике Беларусь, и по состоянию на 01.01.2021 составила 12,1%. Среди ЛСРП в период 2017-2021 гг. по критерию «состав» преобладают монокомпонентные ЛП, по критерию «оригинальность» – генерические. В исследуемом периоде номенклатура стран, ЛСРП которых зарегистрированы в Республике Беларусь, уменьшилась с 25 до 23, номенклатура заводов-производителей со 114 до 95. Номенклатура ЛФ ЛСРП в исследуемом периоде варьировала от 36 до 43, по состоянию на 01.01.2021 составила 39 ЛФ. Большинство ЛСРП в исследуемом периоде представлены в виде сырья фасованного и россыпью. По критерию «группа по АТХ классификации» в исследуемом периоде преобладают ЛСРП, применяемые при лечении заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ.

Заключение. Выявленные тенденции регистрации ЛСРП обуславливают актуальность и перспективность разработки и производства комбинированных ЛСРП отечественного производства, расширение номенклатуры ЛФ ЛСРП в отечественном сегменте, а также увеличение ассортимента ЛСРП из групп АТХ классификации: антиинфекционные средства для системного применения (в т.ч. противовирусные), противопаразитарные средства, средства для лечения заболеваний глаз.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь, маркетинговые исследования, ассортимент, фармацевтический рынок, макроконтур.

Abstract.

Objectives. To investigate the range of herbal medicines (HM) registered in the Republic of Belarus.

Material and methods. The data of the Register of Medicines of the Republic of Belarus of the Republican Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in HealthCare» (State register of medicines) were analyzed. The analysis of the range of HM registered in the Republic of Belarus was carried out according to the following criteria: «country of production», «manufacturer», «composition», «originality», «dosage form (DF)», «group according to anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classification».

Results. The share of HM in the period from 01.01.2017 to 01.01.2021 varied from 11.6 to 13.5% of all medicines registered in the Republic of Belarus and as of 01.01.2021 amounted to 12.1%. According to the criterion «composition» monocomponent drugs prevailed among HM in the period 2017-2021, according to the criterion «originality» – generic

ones. In the study period, the nomenclature of countries whose HM were registered in the Republic of Belarus decreased from 25 to 23, the nomenclature of manufacturing plants decreased from 114 to 95. The nomenclature of DF of HM in the study period varied from 36 to 43, as of 01.01.2021 made up 39 DF. In the study period most of the HM were presented in the form of packaged raw materials and in bulk. According to the criterion «group according to ATC classification» HM used in the treatment of diseases of the digestive tract and metabolic diseases prevailed in the study period.

Conclusions. The identified trends in the registration of HM determine the relevance and prospects for the development and production of combined HM of domestic production, the expansion of the range of HM DF in the domestic segment, as well as the increase in the range of HM from the ATC classification groups: anti-infective agents for systemic use (including antiviral), antiparasitic drugs, drugs for the treatment of eye diseases.

Keywords: *herbal medicines, State Register of Medicines of the Republic of Belarus, marketing research, assortment, pharmaceutical market, macrocontour.*

Введение

Несмотря на большие успехи в создании химических лекарств, применение ЛСРП остается популярным методом лечения как у населения, так и достаточно широко рекомендуется врачами различных специальностей [1, 2].

Сама идея фитотерапии широко поддерживается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). По мнению ее экспертов, в лечении примерно 75% больных целесообразно применять средства растительного происхождения [3, 4]. По классификации ВОЗ фитотерапия является одной из составных частей традиционной медицины. Действуя на уровне метаболического жизнеобеспечения этот метод лечения в полной мере отвечает требованиям патогенетической терапии, поскольку он оказывает непосредственное влияние на процессы тканевого обмена [5]. Интеграция фитотерапии в систему оказания медико-санитарной помощи рассматривается правительствами различных стран мира, что обусловлено как высокой заинтересованностью потребителей, так и качеством, безопасностью и эффективностью данного метода терапии, которые подтверждены на практике [6].

Использование средств природного происхождения на основе растительного сырья в рамках терапии различных заболеваний характеризуется относительной безопасностью действия, незначительным количеством побочных эффектов, низкой токсичностью. Кроме этого для подавляющего большинства используемых растительных средств характерен широкий терапевтический индекс (разница между терапевтической и токсической дозой) [1, 3, 5, 7-9]. Постепенное развитие терапевтического эффекта и гармоничность терапии для человеческого организма обуславливают возможность длительного применения ЛСРП [2,

8]. Важным критерием среди преимуществ ЛСРП является экономический аспект (курс фитотерапии, как правило, обходится дешевле, чем применение синтетических лекарственных средств (ЛС)) [5]. Дешевизна и доступность ежегодно возобновляемого природного сырья являются вектором выбора как для потребителей, так и для фармацевтических предприятий при разработке и производстве ЛСРП [10, 11].

Спектр возможностей применения ЛСРП, в т.ч. в рамках фитотерапии, ограничивается номенклатурой ЛП, представленных на фармацевтическом рынке. Отдельные вопросы состояния рынка фитопрепаратов в Республике Беларусь изучены в научных исследованиях В.Н. Решетниковым, Е.В. Карачевской, однако комплексного анализа сегмента ЛСРП не проводилось.

Постоянно растущий интерес населения и научно-практических работников к ЛСРП, а также отсутствие системных отечественных исследований ассортимента фитопрепаратов обуславливают актуальность изучения сегмента ЛСРП на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Материал и методы

В ходе исследования анализировались данные Реестра лекарственных средств Республики Беларусь Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [12].

Определяли количество зарегистрированных ЛСРП по состоянию на 1 января каждого года за период 2017-2021 гг., рассчитывали цепные темпы роста (%) и цепные темпы прироста (%) регистрации ЛСРП [13].

Анализ ассортимента ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, проводился по

следующим критериям: «страна производства», «завод-производитель», «состав», «оригинальность», «лекарственная форма», «группа по АТХ классификации». Анализ ассортимента проводился как детерминированно для каждого критерия, так и параллельно (сегментация ассортимента осуществлялась одновременно по нескольким критериям). Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Microsoft Excel 2016. Данные анализа представлены в виде числа, доли, среднего значения и стандартного отклонения.

При проведении анализа также использовались логико-теоретические методы исследования: анализ, синтез, обобщение.

Результаты

В результате анализа данных Государственного реестра ЛС было установлено что по состоянию на 01.01.2017 в Республике Беларусь было зарегистрировано 581 наименование ЛСРП, что составило 12,9% от всего количества ЛП, зарегистрированных в стране (табл. 1). В 2018 и 2020 гг. наблюдались отрицательные темпы прироста количества зарегистрированных ЛСРП по отношению к предыдущему отчетному периоду (-4,48% и -18,37% соответственно), в 2019 и 2021 гг. наблюдался положительный темп прироста (3,96% и 6,37% соответственно). По состоянию на 01.01.2021 доля ЛСРП составила 12,1%.

Значительная часть ЛСРП представлена монокомпонентными ЛС, на их долю в исследуемом периоде (2017-2021 гг.) приходится 63,60±0,70% ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь (табл. 2).

В период с 2018 г. по 2019 г. наблюдается увеличение количества зарегистрированных монокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения (МЛСРП) как по количеству наименований (на 19 наименований),

так и в процентном соотношении (на 0,88%), в 2020-2021 гг. наблюдается уменьшение доли зарегистрированных МЛСРП с 63,06% до 62,88%, однако количество МЛСРП в 2021 г. составило на 18 наименований больше, чем в 2020 году.

Отмечается тенденция уменьшения доли и количества зарегистрированных МЛСРП в 2021 г. по отношению к 2017 г. (на 1,84% и на 61 наименование соответственно). Стоит отметить тот факт, что среди МЛСРП большинство ЛС выпускается отечественными предприятиями, что составляет 43,46±1,64% от всего количества зарегистрированных ЛСРП.

На долю комбинированных лекарственных средств растительного происхождения (КЛСРП) в исследуемом периоде приходится 23,45±1,12%. С 2017 г. по 2018 г. наблюдается увеличение количества зарегистрированных КЛСРП как по количеству наименований (на 12 ЛСРП), так и в процентном соотношении (на 3,19%), в 2019 г. и 2021 г. наблюдается уменьшение доли зарегистрированных КЛСРП по отношению к предыдущим отчетным периодам на 1,13% и 1,45% соответственно, однако стоит отметить, что количество зарегистрированных КЛСРП в 2021 г. не изменилось по отношению к 2020 г. (114). Более чем две трети (17,29±0,80% от всего количества зарегистрированных ЛСРП) КЛСРП производятся за рубежом.

Аналогичная тенденция отмечается и для комбинированных лекарственных средств растительного происхождения, содержащих в своем составе компоненты нерастительной природы (КЛСРПССКНП): на их долю в исследуемом периоде приходится 12,95±0,92%, большинство из них импортного производства (10,05±0,58% от всего количества зарегистрированных ЛСРП).

Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, генерические, их доля в исследуемом периоде составила 82,38±0,79%. Наименьшая доля генерических ЛСРП отме-

Таблица 1 – Динамика показателей регистрации лекарственных средств растительного происхождения

Дата	01.01.2017	01.01.2018	01.01.2019	01.01.2020	01.01.2021
Количество зарегистрированных ЛСРП	581	555	577	471	501
Доля ЛСРП по отношению ко всем зарегистрированным ЛП (%)	12,9	13,0	13,5	11,6	12,1
Цепной темп роста (%)	-	95,52	103,96	81,63	106,37
Цепной темп прироста (%)	-	-4,48	3,96	-18,37	6,37

Таблица 2 – Анализ ассортимента лекарственных средств растительного происхождения в 2017-2021 гг. по критерию «состав»

Критерий «состав»	01.01.2017			01.01.2018			01.01.2019			01.01.2020			01.01.2021		
	Отечественные ЛСРП (доля, %)	Импортные ЛСРП (доля, %)	Всего (доля, %)	Отечественные ЛСРП (доля, %)	Импортные ЛСРП (доля, %)	Всего (доля, %)	Отечественные ЛСРП (доля, %)	Импортные ЛСРП (доля, %)	Всего (доля, %)	Отечественные ЛСРП (доля, %)	Импортные ЛСРП (доля, %)	Всего (доля, %)	Отечественные ЛСРП (доля, %)	Импортные ЛСРП (доля, %)	Всего (доля, %)
МЛСРП	41,31	23,41	64,72	42,70	20,54	63,24	43,67	20,45	64,12	43,31	19,75	63,06	46,31	16,57	62,88
КЛСРП	4,82	16,86	21,68	6,31	18,56	24,87	6,07	17,67	23,74	7,01	17,19	24,20	6,59	16,16	22,75
КЛСРПССКНП	2,58	11,02	13,60	2,52	9,37	11,89	2,43	9,71	12,14	2,97	9,77	12,74	3,78	10,59	14,37
Итого	48,71	51,29	100,0	51,53	48,47	100,0	52,17	47,83	100,0	53,29	46,71	100,0	56,68	43,32	100,0

чается в 2018 г. – 81,45%, наибольшая в 2021 г. – 83,83%. Большинство генерических ЛСРП отечественного производства, их доля составила $50,64 \pm 2,94\%$. Доля отечественных генерических ЛСРП с 2017 г. по 2021 г. увеличилась на 9,12%. Доля импортных генерических ЛСРП с 2017 г. по 2021 г. уменьшилась с 36,13% до 28,74%.

Доля оригинальных ЛСРП в исследуемом периоде существенно ниже доли генерических ($15,00 \pm 0,46\%$). Наименьшая доля оригинальных ЛСРП отмечается в 2021 г. – 14,17%, наибольшая в 2018 г. – 15,49%. Большинство оригинальных ЛСРП импортного производства ($14,38 \pm 0,60\%$ от всего количества зарегистрированных ЛСРП), доля отечественных оригинальных ЛСРП существенно меньше и снизилась с 1,54% в 2017 г. до 0,40% в 2021 г. Доля инновационных ЛСРП незначительна – $2,62 \pm 0,40\%$. Наименьшая доля инновационных ЛСРП отмечается в 2021 г. – 2,00%, наибольшая в 2018 г. – 3,06%. Большинство инновационных ЛСРП – импортные ($1,41 \pm 0,40\%$).

В результате параллельного анализа ассортимента ЛСРП по критериям «состав» и «оригинальность» нами определена тенденция преобладания

генерических ЛП в каждом сегменте ЛСРП, выделенном по критерию «состав» (общее количество ЛСРП, зарегистрированных в каждом сегменте, соответствует 100%): $93,65 \pm 0,57\%$ в сегменте МЛСРП, $61,40 \pm 2,23\%$ в сегменте КЛСРП, $76,39 \pm 2,67\%$ в сегменте КЛСРПССКНП. Наименее представлены в каждой группе инновационные ЛП: $6,35 \pm 0,12\%$ в сегменте МЛСРП, $2,63 \pm 0,93\%$ в сегменте КЛСРП, $6,94 \pm 1,94\%$ в сегменте КЛСРПССКНП.

В результате параллельного анализа нами было установлено, что в Государственном реестре ЛС преобладает сегмент генерических МЛСРП ($59,09 \pm 0,76\%$ от всего количества ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь в исследуемом периоде).

В Республике Беларусь в исследуемом периоде представлены ЛСРП различных стран-производителей, их количество варьирует от 25 в 2017 г. до 23 в 2020 и 2021 гг. (наибольшее количество отмечается в 2019 г. – 26) (табл. 3). Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, производятся в странах Европы (рис. 1), их доля в 2017 г. составила 87,72%, к 2021 г. увеличилась до 91,58%. Доля ЛСРП, про-

Таблица 3 – Анализ сегмента лекарственных средств растительного происхождения по странам-производителям

Страна-производитель	01.01.2017			01.01.2018			01.01.2019			01.01.2020			01.01.2021		
	Количество ЛСРП	Доля ЛСРП (%)	Количество заводов	Количество ЛСРП	Доля ЛСРП (%)	Количество заводов	Количество ЛСРП	Доля ЛСРП (%)	Количество заводов	Количество ЛСРП	Доля ЛСРП (%)	Количество заводов	Количество ЛСРП	Доля ЛСРП (%)	Количество заводов
Республика Беларусь	283	48,71	17	286	51,53	17	301	52,17	17	251	53,29	17	284	56,68	16
Украина	97	16,69	18	91	16,40	17	94	16,29	17	74	15,71	14	76	15,17	15
Германия	57	9,81	19	51	9,19	21	52	9,01	21	46	9,77	20	43	8,58	18
Российская Федерация	23	3,95	13	19	3,42	10	19	3,29	10	13	2,76	8	9	1,80	6
Польша	21	3,61	9	19	3,42	8	19	3,29	8	15	3,18	5	15	2,99	7
Индия	16	2,75	6	16	2,88	6	16	2,77	6	12	2,55	5	15	2,99	5
Чешская Республика	12	2,07	2	9	1,62	2	9	1,56	2	9	1,91	2	9	1,80	2
Словения	10	1,72	2	13	2,34	3	13	2,25	3	12	2,55	3	11	2,19	3
Литовская Республика	8	1,37	2	6	1,09	2	6	1,04	2	6	1,27	2	5	1,00	2
Молдова	7	1,21	3	5	0,90	3	5	0,87	3	3	0,64	1	3	0,60	1
Австрия	6	1,03	3	3	0,54	2	3	0,52	2	3	0,64	2	3	0,60	2
Болгария	6	1,03	2	5	0,90	1	5	0,87	1	4	0,85	1	5	1,00	1
Пакистан	6	1,03	1	6	1,09	1	6	1,04	1	5	1,06	1	3	0,60	1
Нидерланды	6	1,03	1	5	0,90	1	5	0,87	1	1	0,21	1	0	0	0
Франция	6	1,03	3	7	1,26	5	7	1,22	5	6	1,27	5	7	1,40	6
США	3	0,52	3	1	0,18	1	1	0,17	1	0	0	0	1	0,20	1
Вьетнам	3	0,52	1	3	0,54	2	3	0,52	2	0	0	0	0	0	0
Великобритания	2	0,34	1	2	0,36	1	2	0,35	1	2	0,43	1	2	0,40	1
Словакия	2	0,34	2	2	0,36	2	2	0,35	2	0	0	0	0	0	0
Эстония	2	0,34	1	2	0,36	1	2	0,35	1	2	0,43	1	2	0,40	1
Китай	1	0,17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Латвия	1	0,17	1	1	0,18	1	1	0,17	1	1	0,21	1	1	0,20	1
Турция	1	0,17	1	1	0,18	1	1	0,17	1	1	0,21	1	1	0,20	1
Испания	1	0,17	1	1	0,18	1	1	0,17	1	1	0,21	1	1	0,20	1
Республика Корея	1	0,17	1	1	0,18	1	1	0,17	1	1	0,21	1	0	0	0
Швейцария	0	0	0	0	0	0	2	0,35	1	2	0,43	1	3	0,60	2
Венгрия	0	0	0	0	0	0	1	0,17	1	1	0,21	1	1	0,20	1
Босния и Герцеговина	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,20	1
Итого	581	100	114	555	100	110	577	100	112	471	100	95	501	100	95

изведенных в Азии, варьировала в исследуемом периоде от 10,00% в 2018 г. до 7,37% в 2021 г. Доля ЛСРП из Северной Америки ниже: в 2017 г.

составила 2,63%, к 2021 г. уменьшилась до 1,05% (в 2020 г. отсутствует регистрация ЛСРП из Северной Америки).

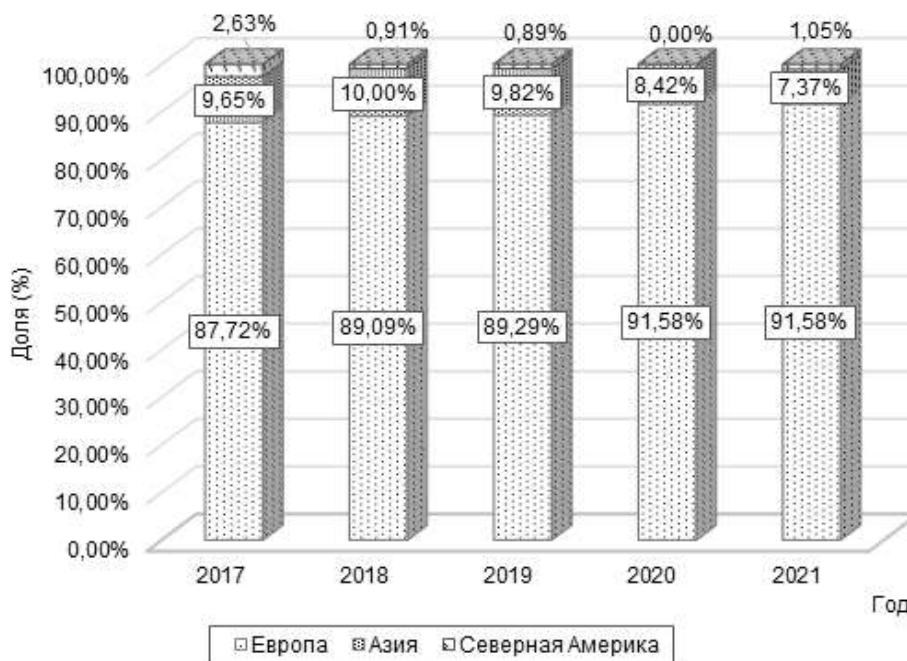


Рисунок 1 – Анализ сегмента лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь в период 2017-2021 гг., по локации производства

С 2017 г. по 2021 г. наблюдается тенденция уменьшения номенклатуры заводов-производителей, ЛСРП которых зарегистрированы на территории Республики Беларусь, со 114 в 2017 г. до 95 в 2021 г.

В сегменте зарегистрированных ЛСРП по количеству заводов-производителей преобладают Германия, Республика Беларусь и Украина.

В 2017 г. в Государственном реестре ЛС были зарегистрированы ЛСРП от 17 отечественных производителей, количество производителей не менялось на протяжении четырех лет, в 2021 г. отмечается уменьшение номенклатуры отечественных производителей до 16. В 2017 г. были зарегистрированы ЛСРП от 19 производителей из Германии, в 2018-2019 гг. их количество увеличилось до 21 и снизилось до 18 в 2021 г. В 2017 г. в Республике Беларусь были зарегистрированы ЛСРП от 18 заводов-производителей Украины, в 2021 г. их количество уменьшилось до 15. Стоит отметить, что в 2017 г. в Государственном реестре ЛС были зарегистрированы ЛСРП от 13 производителей Российской Федерации, их количество уменьшилось до 6 в 2021 г.

По количеству зарегистрированных ЛСРП лидирует Республика Беларусь (к 2021 г. доля зарегистрированных ЛСРП составила 56,68%).

Доля зарегистрированных ЛСРП производства Украины в 2021 г. составила 15,17 %, Германии – 8,58%, доли остальных стран существенно ниже. Стоит отметить, что с 2018 г. отсутствует регистрация ЛСРП из Китая, с 2020 г. из Вьетнама и Словакии, с 2021 г. из Нидерландов и Республики Корея. В 2019 г. зарегистрированы ЛСРП из Швейцарии и Венгрии, в 2021 г. из Боснии и Герцеговины.

Среди отечественных производителей ЛСРП наибольшие доли принадлежат предприятиям ООО НПК БИОТЕСТ, ООО Падис`С, ООО Калина, ЗАО БелАсептика (табл. 4). Доля ЛСРП производства ООО НПК БИОТЕСТ в 2017 г. составила 8,78% от всего количества зарегистрированных ЛСРП (18,02% от всего количества зарегистрированных отечественных ЛСРП), к 2021 г. их доля увеличилась до 11,97% (21,13%).

Доля ЛСРП производства ООО Падис`С составила 6,54% (13,43%) в 2017 г. и увеличилась на 3,04% (3,47%) к 2021 г., производства ООО Калина составила 8,61% (17,66%) в 2017 г. и уменьшилась на 0,03% (2,52%) к 2021 г., производства ЗАО БелАсептика составила 7,23% (14,84%) в 2017 г. и уменьшилась на 0,85% (3,57%) к 2021 г.

С 2018 г. отсутствует регистрация ЛСРП производства ООО Экстракт, с 2021 г. НПУ Диалек.

Таблица 4 – Анализ сегмента лекарственных средств растительного происхождения отечественных производителей

Дата	01.01.2017		01.01.2018		01.01.2019		01.01.2020		01.01.2021	
	Доля от отечественных ЛСРП (%)	Доля от всех ЛСРП (%)	Доля от отечественных ЛСРП (%)	Доля от всех ЛСРП (%)	Доля от отечественных ЛСРП (%)	Доля от всех ЛСРП (%)	Доля от отечественных ЛСРП (%)	Доля от всех ЛСРП (%)	Доля от отечественных ЛСРП (%)	Доля от всех ЛСРП (%)
Республика Беларусь	100	48,71	100	51,53	100	52,17	100	53,29	100	56,68
ООО НПК БИОТЕСТ	18,02	8,78	19,58	10,09	20,27	10,57	23,11	12,31	21,13	11,97
ООО Калина	17,66	8,61	14,68	7,57	15,95	8,32	13,54	7,22	15,14	8,58
ЗАО БелАсептика	14,84	7,23	14,68	7,57	13,95	7,28	11,95	6,37	11,27	6,38
ООО Падис`С	13,43	6,54	19,23	9,91	18,94	9,88	17,13	9,13	16,90	9,58
РУП Белмедпрепараты	10,60	5,16	5,24	2,70	4,98	2,60	6,77	3,61	6,34	3,59
ОАО Борисовский завод медицинских препаратов	6,71	3,27	7,34	3,78	6,98	3,64	8,36	4,45	7,74	4,39
НПУ Диалек	6,36	3,10	1,40	0,72	1,33	0,70	0,40	0,21	0	0
ИПУП Мед-интерпласт	2,82	1,37	2,80	1,44	2,66	1,39	2,79	1,49	1,41	0,80
УП Минскинтеркапс	2,47	1,21	1,75	0,90	2,33	1,21	2,79	1,49	2,11	1,20
ООО Фармтехнология	2,12	1,03	2,80	1,44	2,66	1,39	2,79	1,49	2,82	1,60
ОАО Экзон	1,41	0,69	2,10	1,09	1,99	1,04	2,39	1,27	2,11	1,20
ООО Рубикон	1,06	0,52	1,05	0,54	1,00	0,52	0,80	0,43	1,76	1,00
КСУП Совхоз Большое Можейково	1,06	0,52	1,40	0,72	1,33	0,70	1,20	0,64	1,41	0,80
ООО Экстракт	0,36	0,17	0	0	0	0	0	0	0	0
Государственное предприятие АКАДЕМФАРМ	0,36	0,17	0,35	0,18	0,33	0,17	0,40	0,21	0,35	0,20
СООО Лекфарм	0,36	0,17	0,35	0,18	0,33	0,17	1,20	0,64	1,41	0,80
СООО Ферейн	0,36	0,17	4,90	2,52	4,64	2,42	3,98	2,12	6,34	3,59
СП ООО Фармлэнд	0	0	0,35	0,18	0,33	0,17	0,40	0,21	1,76	1,00

С 2018 г. в Государственном реестре ЛС зарегистрированы ЛСРП производства СП ООО Фармлэнд.

В период с 2017 г. по 2020 г. номенклатура ЛФ зарегистрированных ЛСРП уменьшилась с 43 ЛФ до 36, в 2021 г. увеличилась до 39 (табл. 5). Стоит отметить, что сегмент импортных ЛСРП представлен большим разнообразием ЛФ

по сравнению с отечественным, однако отмечается тенденция уменьшения их количества (с 2017 г. по 2021 г. их количество сократилось с 41 до 33). Количество ЛФ ЛСРП отечественного производства существенно меньше: по состоянию на 2017 г. зарегистрированы ЛСРП в виде 18 ЛФ, к 2021 г. их количество увеличилось до 21. Прирост количества зарегистрированных ЛФ ЛСРП

Таблица 5 – Лекарственные формы лекарственных средств растительного происхождения на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

Дата	01.01.2017			01.01.2018			01.01.2019			01.01.2020			01.01.2021		
	Импортные ЛСРП *	Отечественные ЛСРП*	Всего*	Импортные ЛСРП*	Отечественные ЛСРП*	Всего*	Импортные ЛСРП*	Отечественные ЛСРП*	Всего*	Импортные ЛСРП*	Отечественные ЛСРП*	Всего*	Импортные ЛСРП*	Отечественные ЛСРП*	Всего*
Лекарственная форма															
Сырье фасованное и россыпью (в т.ч.)	33	187	220	34	192	226	34	205	239	26	165	191	25	183	208
Измельченное сырье	16	114	130	14	111	125	14	118	132	9	99	108	8	105	113
Порошок в фильтр-пакетах	16	37	53	20	46	66	20	51	71	17	39	56	17	47	64
Цельное сырье россыпью	1	36	37	0	35	35	0	36	36	0	27	27	0	31	31
Твердые лекарственные формы (в т.ч.)	117	38	155	104	37	141	109	39	148	99	38	137	87	40	127
Таблетки (в т.ч.)	74	16	90	69	18	87	73	18	91	67	18	85	58	23	81
Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. покрытые пленочной оболочкой)	34	8	42	41	10	51	41	10	51	42	11	53	35	12	38
Таблетки	26	8	34	24	8	32	28	8	36	21	7	28	21	10	31
Таблетки для рассасывания	13	0	13	3	0	3	3	0	3	3	0	3	1	1	2
Жевательные таблетки	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Капсулы (в т.ч.)	26	22	48	20	19	39	20	21	41	20	20	40	18	17	35
Капсулы для приема внутрь	24	22	46	18	19	37	18	21	39	18	20	38	16	17	33
Капсулы кишечнорастворимые	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2
Пастилки	5	0	5	5	0	5	6	0	6	5	0	5	3	0	3
Гранулы (в т.ч.)	4	0	4	4	0	4	4	0	4	4	0	4	4	0	4
Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	2	0	2	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Гранулы	2	0	2	3	0	3	3	0	3	3	0	3	3	0	3
Порошки (в т.ч.)	3	0	3	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2
Порошок	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в введения	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Порошок лиофилизированный для приготовления назального раствора	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Леденцы	2	0	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Драже	2	0	2	3	0	3	3	0	3	1	0	1	2	0	2
Кубики для приема внутрь	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Жидкие лекарственные формы (в т.ч.)	99	51	150	88	53	141	88	53	141	59	43	102	63	54	117

Продолжение табл. 5

Настойки (в т.ч.)	22	33	55	12	31	43	12	31	43	1	21	22	1	28	29
Настойки для приема внутрь	22	32	54	12	30	42	12	30	42	1	19	20	1	23	24
Настойка для наружного применения	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	2	0	5	5
Сиропы	23	8	31	24	9	33	24	9	33	15	10	25	21	11	32
Капли (в т.ч.)	24	2	26	25	4	29	25	4	29	22	5	27	22	5	27
Капли для приема внутрь	23	2	25	24	4	28	24	4	28	22	5	27	22	5	27
Капли назальные	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Растворы (в т.ч.)	13	2	15	13	4	17	13	4	17	16	5	21	14	5	19
Раствор для приема внутрь	10	2	12	8	1	9	8	1	9	9	1	10	8	0	8
Раствор спиртовой	1	0	1	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4
Раствор в масле	1	0	1	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	0	2
Раствор для инъекций	1	0	1	1	0	1	1	0	1	3	0	3	2	0	2
Раствор для наружного применения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3
Спреи (в т.ч.)	10	1	11	7	1	8	7	1	8	2	0	2	2	0	2
Спрей	9	1	10	6	1	7	6	1	7	2	0	2	2	0	2
Спрей назальный	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Жидкие экстракты	3	2	5	2	2	4	2	2	4	2	1	3	1	2	3
Эликсир	2	1	3	2	0	2	2	0	2	0	0	0	0	1	1
Масла (в т.ч.)	1	2	3	1	2	3	1	2	3	0	1	1	1	2	3
Масло для внутреннего применения	1	1	2	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Масло для наружного применения	0	1	1	1	1	2	1	1	2	0	1	1	0	1	1
Масло для наружного и внутреннего применения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Бальзам	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Жидкость для внутреннего применения	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Мягкие лекарственные формы (в т.ч.)	36	7	43	32	4	36	33	4	37	22	5	27	28	6	34
Мазь	16	6	22	16	2	18	17	2	19	10	2	12	12	2	14
Гели для наружного применения	11	0	11	9	1	10	9	1	10	7	1	8	11	3	14
Линимент	3	1	4	2	1	3	2	1	3	2	2	4	1	1	2
Крем	3	0	3	2	0	2	2	0	2	1	0	1	2	0	2
Пасты (в т.ч.)	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2
Паста для приема внутрь	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Паста для наружного применения	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Карандаш для ингаляций	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Суппозитории ректальные	10	0	10	8	0	8	9	0	9	11	0	11	11	1	12
Аэрозоль	3	0	3	3	0	3	3	0	3	3	0	3	3	0	3
Общий итог	298	283	581	269	286	555	276	301	577	220	251	471	217	284	501

Примечание: * - количество лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь.

отечественного производства в исследуемом периоде составил 16,67%, однако в целом номенклатура ЛФ ЛСРП отечественного производства по состоянию на 2021 г. в 1,57 раза меньше по сравнению с импортной.

Наиболее широкая номенклатура ЛФ отмечается в сегменте ЛСРП украинского производства: по состоянию на 01.01.2021 в Республике Беларусь зарегистрированы 76 ЛСРП в 23 ЛФ.

Отечественных ЛСРП в 2021 г. зарегистрировано в 3,74 раза больше, чем украинских, однако номенклатура ЛФ меньше (21 ЛФ).

Значительное разнообразие ЛФ ЛСРП также стоит отметить для производителей Германии: в 2021 г. номенклатура немецких ЛСРП представлена 43 наименованиями в 12 ЛФ.

У большинства стран-производителей (8) в 2021 г. ЛСРП были представлены в виде одной

Таблица 6 – Номенклатура лекарственных форм лекарственных средств растительного происхождения по странам-производителям

Страна-производитель	Количество зарегистрированных лекарственных форм ЛСРП				
	01.01.2017	01.01.2018	01.01.2019	01.01.2020	01.01.2021
Республика Беларусь	18	20	20	19	21
Украина	23	22	21	21	23
Германия	16	12	12	12	11
Российская Федерация	12	12	12	7	5
Польша	9	8	8	7	7
Индия	7	8	8	7	7
Чешская Республика	4	3	3	3	3
Словения	5	6	6	4	5
Литовская Республика	4	3	3	3	3
Молдова	4	2	2	1	1
Австрия	5	3	3	3	3
Болгария	2	4	4	2	3
Пакистан	5	4	4	3	2
Нидерланды	3	2	2	1	0
Франция	4	4	4	3	4
США	3	1	1	0	1
Вьетнам	3	2	2	0	0
Великобритания	2	2	2	2	2
Словакия	2	2	2	0	0
Эстония	1	1	1	1	1
Китай	1	0	0	0	0
Латвия	1	1	1	1	1
Турция	1	1	1	1	1
Испания	1	1	1	1	1
Республика Корея	1	1	1	1	0
Швейцария	0	0	1	1	2
Венгрия	0	0	1	1	1
Босния и Герцеговина	0	0	0	0	1

ЛФ, у трех стран в виде двух ЛФ, у четырех стран в виде трех ЛФ, у одной страны в виде четырех ЛФ, у двух стран в виде пяти ЛФ, у двух стран в виде семи ЛФ (табл. 6).

В исследуемом периоде расширение номенклатуры ЛФ отмечается для Республики Беларусь (на 3 ЛФ в 2021 г. по сравнению с 2017 г.), Швейцарии (на 2 ЛФ), Болгарии, Венгрии, Боснии и Герцеговины (на 1 ЛФ). Стоит отметить, что ЛСРП производства Швейцарии были зарегистрированы в Республике Беларусь в 2019 и 2021 гг., Венгрии в 2019 г., Боснии и Герцеговины в 2021 г.

Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, представлены в виде сырья фасованного и россыпью, к 2021 г. их доля составила 41,52%, большинство из них отечественного производства (36,53% от всего количества зарегистрированных ЛСРП). Наибольшая доля ЛСРП в виде сырья фасованного и россыпью в 2021 г. была представлена в форме измельченного сырья (22,55%).

Доля твердых ЛФ в исследуемом периоде составила 26,44±1,41%, большинство из них импортного производства – 19,23±1,25% (от всего количества зарегистрированных ЛСРП). Номенклатура твердых ЛФ в исследуемом периоде была представлена в виде таблеток, капсул, пастилок, гранул, порошков, леденцов, драже и кубиков для приема внутрь.

В сегменте твердых ЛФ преобладают ЛСРП из группы таблеток (на их долю приходится 16,23±0,94%, большинство из них импортного производства (12,73±0,86%)) и капсул (на их долю приходится 7,58±0,66%, большинство из них также импортного производства (3,88±0,41%)). Среди твердых ЛФ наибольшие доли приходятся на ЛСРП в виде ЛФ таблетки, покрытые оболочкой (8,82±1,42%) и капсулы для приема внутрь (7,20±0,65%). Большинство ЛСРП в виде таблеток, покрытых оболочкой, импортного производства, на их долю приходится 7,25±0,99% зарегистрированных ЛС, большинство ЛСРП в виде капсул для приема внутрь отечественного производства (3,70±0,31%). Стоит отметить, что в сегменте отечественных ЛСРП по состоянию на 01.01.2021 среди твердых ЛФ представлены не все ЛФ по сравнению с импортным сегментом: отсутствуют ЛСРП отечественного производства в форме жевательных таблеток, кишечнорастворимых капсул, гранул (в т.ч. гранул для приготовления суспензии для приема внутрь), порошков и драже.

Доля жидких ЛФ в исследуемом периоде составила 24,14±1,50%, большинство из них импортного производства – 14,65±1,81%. Жидкие ЛФ в исследуемом периоде представлены в виде настоек, сиропов, растворов, спреев, жидких экстрактов, эликсиров, масел, бальзамов, жидкостей для внутреннего применения. Среди жидких ЛФ наибольшие доли приходятся на ЛСРП в виде настоек (7,03±1,66% от всего количества зарегистрированных ЛСРП), сиропов (5,74±0,40%) и капель (5,17±0,42%). Среди настоек большинство отечественного производства (5,34±0,45%), среди сиропов – импортного производства (3,96±0,41%), среди капель – импортного производства (4,40±0,17%). Среди настоек преобладает ЛФ настойки для внутреннего применения (6,64±1,87%), большинство из них отечественного производства (4,95±0,56%), среди капель – капли для приема внутрь (5,06±0,49%), большинство из них импортного производства (4,30±0,24%). В сегменте отечественных ЛСРП по состоянию на 01.01.2021 среди жидких ЛФ не представлены растворы для приема внутрь, растворы в масле, растворы для инъекций, спреи, жидкости для внутреннего применения, масла для наружного и внутреннего применения, однако такие ЛФ представлены в импортном сегменте.

На долю мягких ЛФ в исследуемом периоде приходится 6,56±0,54%, большинство из них импортного производства (5,59±0,50%). Мягкие ЛФ в исследуемом периоде представлены в виде мазей, гелей для наружного применения, линиментов, кремов, паст, карандаша для ингаляций. Большинство мягких ЛФ представлены в виде мазей (3,13±0,43%), большинство из них импортного производства (2,62±0,31%). Стоит отметить, что в сегменте отечественных ЛСРП по состоянию на 01.01.2021 среди мягких ЛФ представлены не все ЛФ по сравнению с импортным сегментом: отсутствуют ЛСРП отечественного производства в форме кремов и паст (для наружного и внутреннего применения).

Доля суппозитория в исследуемом периоде составляет 1,89±0,40%, большинство из них импортного производства 1,85±0,36%. ЛСРП отечественного производства в виде суппозитория в 2017-2020 гг. не были зарегистрированы, в 2021 г. зарегистрировано одно ЛС.

Доля ЛСРП в виде аэрозолей в исследуемом периоде незначительна и составляет менее 1%. Стоит отметить, что все они импортного производства.

С 2017 по 2019г. ЛСРП, зарегистрированные в Республике Беларусь, были представлены в 13 группах по АТХ классификации, в период с 2020 по 2021 г. в 12 группах. Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь в исследуемом периоде, применяются при лечении заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ ($26,03 \pm 0,63\%$), дыхательной системы ($24,38 \pm 1,74\%$) и нервной системы ($15,50 \pm 0,57\%$). Среди ЛСРП, применяемых при лечении заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ, наибольшие доли по количеству зарегистрированных ЛСРП приходятся на подгруппы А05 Средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей ($5,75 \pm 0,39\%$) и А03 Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта ($5,07 \pm 0,39\%$); среди ЛСРП, применяемых при лечении заболеваний дыхательной системы на подгруппы R05 Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях ($18,79 \pm 0,82\%$) и R02 Средства для лечения заболеваний гортани и глотки ($4,44 \pm 0,88\%$), среди ЛСРП, применяемых при лечении заболеваний нервной системы, на подгруппу N05 Психолептические средства ($12,39 \pm 0,34\%$).

Большинство ЛСРП отечественного производства, зарегистрированных в Республике Беларусь, относятся к группе А Пищеварительный тракт и обмен веществ ($17,59 \pm 0,53\%$), импортного производства – к группе R Дыхательная система ($13,87 \pm 1,87\%$).

Общее количество подгрупп по АТХ классификации, в которых представлены отечественные

ЛСРП, увеличилось с 34 в 2017 г. до 36 в 2021 г. В 2017 г. как импортные, так и отечественные ЛСРП были представлены в 30 подгруппах по АТХ классификации. Количество подгрупп по АТХ классификации, в которых представлены отечественные ЛСРП, в 2021 г. увеличилось на 6,25% по отношению к 2017 г. и составило 32, количество подгрупп в импортном сегменте уменьшилось на 13,33% и составило 26.

Установлены группы АТХ классификации, в которых номенклатура ЛСРП представлена незначительно: антиинфекционные средства для системного применения (в т.ч. противовирусные), для которых отсутствует регистрация с 2020 г., противопаразитарные средства (по состоянию на 01.01.2021 их доля составила 0,60%), средства для лечения заболеваний глаз (по состоянию на 01.01.2021 их доля составила 0,40%).

В результате систематизации данных, полученных в ходе анализа Государственного реестра ЛС, составлены ассортиментные макроконтуры ЛСРП по состоянию на 01.01.2017 и 01.01.2021 (рис. 2, 3). В 2017 г. макроконтур представлен преимущественно импортными ЛП (51,29%), в 2021 г. – отечественными (56,58%). В структуре ассортимента по критерию «состав» как в 2017 г., так и в 2021 г. преобладают монокомпонентные ЛСРП (64,72% и 62,88% соответственно), по критерию оригинальности – генерические ЛСРП (82,10% и 83,83%). При этом значительная часть ЛСРП в 2017 и 2021 гг. представлена в виде измельченного сырья (22,38% и 22,55% соответственно).

В структуре номенклатуры зарегистриро-

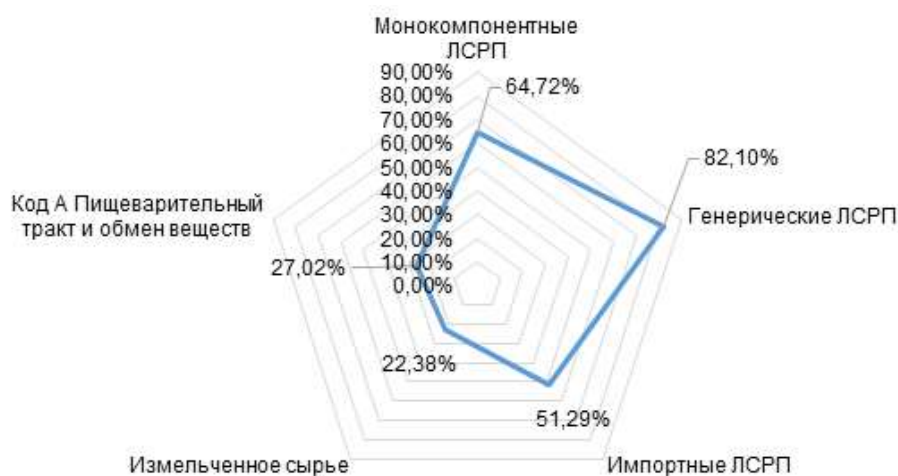


Рисунок 2 – Ассортиментный макроконтур лекарственных средств растительного происхождения по состоянию на 01.01.2017

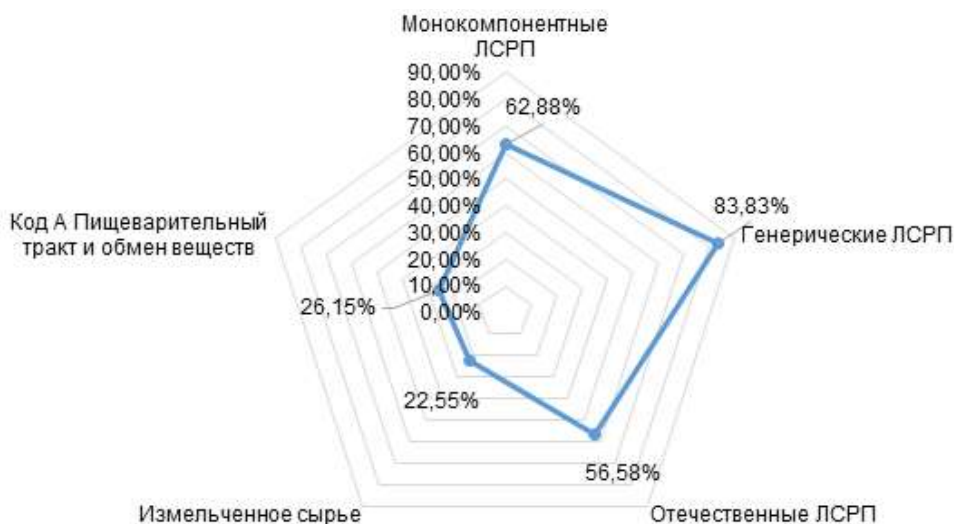


Рисунок 3 – Ассортиментный макроконтур лекарственных средств растительного происхождения по состоянию на 01.01.2021

ванных ЛСРП как в 2017, так и в 2021 году преобладают ЛП из группы А «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (27,02% и 26,15% соответственно). В результате сравнительного анализа ассортиментных макроконтуров ЛСРП за 2017 и 2021 г. была установлена тенденция совпадения по таким показателям, как «оригинальность», «состав», «ЛФ» и «группа по АТХ классификации». По критерию «локация производства» отмечается изменение данного показателя с превалирования в ассортименте импортных ЛСРП в 2017 г. на превалирование отечественных ЛСРП в 2021 г.

Обсуждение

Регистрация ЛСРП в период 2017-2021 гг. в Республике Беларусь имеет динамичный характер с чередованием положительных и отрицательных цепных темпов прироста. Доля ЛСРП в период с 01.01.2017 по 01.01.2021 варьировала от 11,6 до 13,5 % от всех ЛП, зарегистрированных в Республике Беларусь, и по состоянию на 01.01.2021 составила 12,1 %, что на 0,8% меньше по сравнению с долей ЛСРП, зарегистрированных по состоянию на 01.01.2017 (количество зарегистрированных ЛСРП уменьшилось на 80 наименований). Спектр преимуществ применения фитопрепаратов, а также высокая маржинальность данной категории товаров определяют перспективность сегмента ЛСРП для всех субъектов фармацевтического рынка [14], что обуславливает целесообразность увеличения ассортимента ЛСРП.

Среди ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь в период 2017-2021 гг., преобладают монокомпонентные ЛП, доли КЛСРП и КЛСРПССКНП существенно ниже. Увеличение ассортимента КЛСРП является актуальным, что обуславливается как ростом популярности у населения, так и преимуществами комбинированных препаратов по сравнению с монокомпонентными (поливалентностью действия таких ЛС, синергизмом взаимодействия различных растительных компонентов, что приводит к увеличению спектра действия таких ЛС по сравнению с монокомпонентными, а также к усилению их терапевтического эффекта), за счет применения более низких доз одного или нескольких компонентов комбинации, а также удобством применения (уменьшением количества принимаемого ЛП, упрощением схемы приема) [15-17]. Большинство КЛСРП производятся за рубежом. Это предполагает возможность разработки и производства отечественных ЛСРП из данного сегмента, что является перспективным как в рамках работы по импортозамещению, так и обеспечению экономической доступности препаратов для населения. Комбинирование растительных компонентов и компонентов нерастительной природы позволяет существенно уменьшить дозы последних, а также снизить риск развития побочных эффектов [7]. Спектр преимуществ и востребованность в медицинской практике [18] обуславливают актуальность увеличения доли КЛСРПССКНП в сегменте ЛСРП в т.ч. отечественного производства,

что позволит повысить уровень экономической доступности таких ЛП для населения.

В ходе анализа установлено превалирование группы генерических ЛС в сегменте ЛСРП, что может быть обусловлено сложностью, длительностью, и дороговизной исследований новых видов ЛРС и получения новых активных веществ растительного происхождения для разработки в последующем оригинальных ЛП [19]. Широкая представленность генерических МЛСРП обусловлена простотой состава (одно действующее вещество), меньшей сложностью при разработке по сравнению с комбинированными ЛС и необходимостью в проведении меньшего объема исследований по сравнению с оригинальными ЛП, что значительно снижает себестоимость конечного продукта [17].

В 2021 г. отмечается уменьшение номенклатуры ЛФ зарегистрированных ЛСРП по отношению к 2017 г. Превалирование в сегменте ЛСРП ЛП в виде сырья фасованного и россыпью обусловливается в т.ч. более простой процедурой фармацевтической разработки, отсутствием необходимости в проведении значительного объема исследований в случае использования традиционного сырья, значительная часть таких ЛП выпускается сразу в нескольких ЛФ: измельченное сырье, порошок в фильтр-пакетах, что обеспечивает возможность выбора для потребителя более удобной формы применения [19, 20].

Номенклатура ЛСРП импортного производства представлена большим разнообразием ЛФ по сравнению с отечественным сегментом: по состоянию на 01.01.2021 отсутствуют ЛСРП отечественного производства в форме жевательных таблеток, кишечнорастворимых капсул, гранул (в т.ч. гранул для приготовления суспензии для приема внутрь), порошков, драже, растворов для приема внутрь, растворов в масле, растворов для инъекций, спреев, жидкостей для внутреннего применения, масел для наружного и внутреннего применения, кремов и паст (для наружного и внутреннего применения), аэрозолей. Стоит отметить, что вышеперечисленные лекарственные формы пользуются популярностью, а также приоритетны для применения у определенных групп населения, что опосредовано рядом потребительских, биофармацевтических и технологических преимуществ [21-26]. По доле регистрации импортные ЛП преобладают среди твердых, жидких, мягких, газообразных ЛФ, превалирование отечественных ЛСРП установлено в сегменте сы-

рья фасованного и россыпью, которое отличается наиболее простой процедурой фармацевтической разработки и имеет ограничения по вариативности способов применения. Расширение номенклатуры ЛФ ЛСРП отечественного производства по позициям, представленным исключительно в импортном сегменте, а также увеличение широты представленности более технологически сложных ЛФ отечественного производства позволят обеспечить население более эргономичными по приему и доступными по цене ЛСРП.

В исследуемом периоде номенклатура групп по АТХ классификации, в которых представлены ЛСРП, уменьшилась, номенклатура подгрупп увеличилась. Стоит отметить, что для отечественного сегмента динамика представленности подгрупп по АТХ классификации, в которых представлены ЛСРП, положительная, для импортного сегмента отрицательная. По доле регистрации преобладают ЛСРП, применяемые для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ, дыхательной системы и нервной системы. Перспективным направлением является разработка ЛСРП из групп АТХ классификации, номенклатура ЛСРП в которых представлена незначительно: антиинфекционные средства для системного применения (в т.ч. противовирусные), противопаразитарные средства, средства для лечения заболеваний глаз. Актуальность разработки ЛСРП из вышеперечисленных групп по АТХ классификации обусловливается значительным уровнем заболеваемости инфекционными (в т.ч. ОРВИ и грипп) и паразитарными болезнями, болезнями глаза и его придатков в Республике Беларусь, востребованностью лекарственных средств природного происхождения с доказанным действием, обладающих широким спектром, разносторонней направленностью, хорошей совместимостью с синтетическими препаратами и возросшим спросом у населения в части применения ЛСРП как метода лечения при вышеперечисленных заболеваниях [4, 10, 27-33].

Заключение

1. Регистрация ЛСРП в период 2017-2021 гг. в Республике Беларусь имеет динамичный характер с чередованием положительных и отрицательных цепных темпов прироста.

2. В период 2017-2021 гг. среди ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, по критерию «состав» установлена тенденция преоб-

ладания монокомпонентных ЛП, среди МЛСРП преобладают отечественные ЛСРП, среди КЛСРП и КЛСРПССКНП – импортные. Популярность применения КЛСРП и КЛСРПССКНП среди населения, а также ограниченный ассортимент ЛСРП из вышеперечисленных групп обуславливают актуальность увеличения ассортимента ЛС в данном сегменте, в т.ч. отечественного производства, что является перспективным как в рамках работы по импортозамещению, так и обеспечению экономической доступности препаратов для населения.

3. Установлены тенденции уменьшения номенклатуры ЛФ зарегистрированных ЛСРП в 2021 г. по сравнению с 2017 г., большей представленности ЛФ в импортном сегменте ЛСРП, превалирования по доле регистрации импортных ЛСРП среди твердых, жидких, мягких, газообразных ЛФ, отечественные ЛСРП преобладают в сегменте простых форм (сырья фасованного и россыпью), что обуславливает актуальность расширения номенклатуры ЛФ ЛСРП отечественного производства по позициям, пользующимся повышенным спросом у населения, но представленным исключительно в импортном сегменте, а также увеличение широты представленности более технологически сложных ЛФ в отечественном сегменте, что позволит обеспечить население более эргономичными по приему и доступными по цене ЛСРП.

4. Установлены тенденции увеличения номенклатуры подгрупп АТХ классификации, в которых представлены ЛСРП, с положительной динамикой для отечественного сегмента и превалирования по доле регистрации ЛСРП, применяемых для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ, дыхательной системы и нервной системы. Актуальным является расширение ассортимента ЛСРП в группах по АТХ классификации, растительные препараты в которых представлены незначительно (антиинфекционные средства для системного применения (в т.ч. противовирусные), противопаразитарные средства, средства для лечения заболеваний глаз), однако пользуются популярностью у населения и востребованы в медицинской практике.

5. Построены ассортиментные макроконтуры ЛСРП по состоянию на 01.01.2017 и 01.01.2021. Установлена тенденция совпадения по таким показателям макроконтуров, как «оригинальность», «состав», «ЛФ» и «группа по АТХ классификации», по критерию «локация производства» от-

мечается изменение данного показателя (с превалирования в ассортименте импортных ЛСРП в 2017 г. на превалирование отечественных ЛСРП в 2021 г.).

Литература

1. Фитотерапия: современное состояние вопроса / Л. Р. Селимзянова [и др.] // Педиатр. фармакология. 2016. Т. 13, № 5. С. 488–493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645
2. Файзуллина, Р. А. Возможности фитотерапии в педиатрической практике / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова, Н. К. Шошина // *Практ. медицина*. 2009. № 7. С. 84–88.
3. Токтоналиев, И. У. Место и роль фитопрепаратов в современной медицинской практике наука / И. У. Токтоналиев // *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017. № 7. С. 108–111.
4. Курс, И. Л. Анализ номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь / И. Л. Курс, Н. С. Гурина // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. Минск : БГМУ, 2019. Вып. 9. С. 347–353.*
5. Ершова, И. Б. Общие требования к приготовлению настоек, отваров. Дозирование фитопрепаратов / И. Б. Ершова, Т. Ф. Осипова // *Актуал. инфектология*. 2016. № 3. С. 123–127. doi: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81727
6. WHO traditional medicine strategy: 2014–2023 [Electronic resource] // World Health Organization. Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>. Date of access: 22.09.2023.
7. Данилюк, О. А. Фитотерапия кашля у детей / О. А. Данилюк // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008. Т. 7, № 4. С. 120–125.
8. Решетников, В. Н. Государственная народнохозяйственная программа развития сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2005–2010 годы «Фитопрепараты» – инновации в действии / В. Н. Решетников, В. Н. Гапанович, И. К. Володько // *Тр. Белорус. гос. ун-та*. 2010. Т. 5, ч. 2. С. 10–15.
9. Холодова, И. Н. Современная фитотерапия: возможности и перспективы ее использования в лечебных программах у детей / И. Н. Холодова // *Мед. совет*. 2017. № 1. С. 122–127.
10. Самбукова, Т. В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова, Б. В. Овчинников, В. П. Ганапольский // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии*. 2017. Т. 15, № 2. С. 56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63
11. Широкова, И. Рынок фитопрепаратов – тенденции, проблемы, прогнозы / И. Широкова // *Ремедиум*. 2013. № 4. С. 26–32.
12. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Режим доступа: <https://rceth.by/Refbank/>. Дата доступа: 22.09.2023.
13. Добрынина, Н. Ф. Статистические методы прогнозирования качества математического образования / Н. Ф. Добрынина // *Фундам. исслед.* 2009. № 1. С. 13–15.
14. Акамова, А. В. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов / А. В. Акамова, О.

- Д. Немятых, И. А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарств. средств. 2017. № 4. С. 276–280.
15. Opportunities and hurdles to European market access for multi-herbal traditional Chinese medicine products: An analysis of EU regulations for combination herbal medicinal products / L. Qu [et al.] // Pharmacol. Res. 2022 Dec. Vol. 186. Art. 106528. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106528
 16. Herbal Fixed Dose Combinations in Nepal: Growing Concerns in a Developing Country / A. Poudel [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. 2016 Oct. Vol. 10, N 10. P. FM1–FM3. doi: 10.7860/JCDR/2016/20519.8686
 17. Добровольский, А. В. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства / А. В. Добровольский // Вед. Науч. центра экспертизы средств мед. применения. 2019. Т. 9, № 1. С. 14–27.
 18. Сампиев, А. М. Актуальность исследований по созданию лекарственных средств полифункционального действия, сочетающих фармацевтические субстанции природного и синтетического происхождения / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, М. В. Гамагина // Пульс. 2020. Т. 22, № 1. С. 80–85. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85
 19. Green Manufacturing for Herbal Remedies with Advanced Pharmaceutical Technology / M. Tegtmeier [et al.] // Pharmaceutics. 2023 Jan. Vol. 15, N 1. P. 188. doi: 10.3390/pharmaceutics15010188
 20. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация / И. В. Сакаева [и др.] // Вед. Науч. центра экспертизы средств мед. применения. 2013. № 4. С. 51–58.
 21. Анализ современного состояния лекарственных препаратов в лекарственной форме таблетки жевательные / В. В. Буева [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. 2020. Т. 14, № 6. С. 115–119. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16736
 22. Гаммель, И. В. Исследование ассортимента лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах / И. В. Гаммель, С. А. Горбунова // Мед. альм. 2018. № 1. С. 121–125.
 23. Головкин, Д. Н. Концепции фитотерапии в практике врача-педиатра / Д. Н. Головкин, О. В. Шарова, А. В. Куркина // Соврем. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. 2017. № 5. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27083>. Дата доступа: 22.09.2023.
 24. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации / С. Н. Егорова [и др.] // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. 2019. Т. 18, № 4. С. 220–228.
 25. Гонтарев, С. Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Никишаева // Науч. результаты биомед. исслед. 2016. Т. 2, № 2. С. 17–21. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-17-21
 26. Гончарова, Е. И. Препараты лекарственных растений в лечении заболеваний слизистой оболочки рта / Е. И. Гончарова // Рос. стоматол. журн. 2015. Т. 19, № 4. С. 55–57.
 27. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2019 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения». Минск : ГУ РНПЦ МТ, 2019. 257 с.
 28. Чистякова, Е. С. Сравнительный анализ эпидемиологической обстановки по инфекционным заболеваниям в Российской Федерации и Республике Беларусь / Е. С. Чистякова, И. Г. Зорина, К. А. Артемьев // COGNITIO RERUM. 2021. № 7. С. 65–69.
 29. Возможности использования в лечении и реабилитации пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями комбинированных лекарственных средств растительного происхождения в условиях пандемии COVID-19 / Д. Ю. Бутко [и др.] // Акад. медицины и спорта. 2020. Т. 1, № 2. С. 23–27. doi: 10.15829/2712-7567-2020-2-11
 30. Романенко, И. А. Эффективность препаратов черники в офтальмологии: клинические наблюдения / И. А. Романенко // Клин. офтальмология. 2011. Т. 12, № 1. С. 32–34.
 31. Плескановская, С. А. Иммунологический подход к выбору фитотерапии открытоугольной глаукомы / С. А. Плескановская, А. К. Аннанепесов, К. С. Каранов // Восточ.-Европ. науч. журн. 2023. № 3, ч. 2. С. 44–47.
 32. Насакаева, Г. Е. Клиника, диагностика, лечение лямблиоза на современном этапе / Г. Е. Насакаева // Медицина и экология. 2010. № 4. С. 213–216.
 33. Эффективность использования фитопрепаратов в лечении различных паразитарных инвазий / С. Б. Ахметова [и др.] // Медицина и экология. 2009. № 4. С. 9–16.

Поступила 25.07.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Selimzyanova LR, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Phytotherapy: current status of the issue. *Pediatr Farmakologiya*. 2016;13(5):488-93. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645 (In Russ.)
2. Fayzullina RA, Samorodnova EA, Shoshina NK. Opportunities of phytotherapy in pediatric practice. *Prakt Meditsina*. 2009;(7):84-8. (In Russ.)
3. Toktonaliev IU. Place and role of phytopreparations in modern medical practice science. *Nauka Novye Tekhnologii Innovatsii Kyrgyzstana*. 2017;(7):108-11. (In Russ.)
4. Kurs IL, Gurina NS. Analysis of the nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus. V: *M-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Bel gos med un-t; Sikorskii AV, Khyrshchanovich VYa, redkol. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir sb nachn tr. Minsk, RB: BGMU; 2019. Вып 9. P. 347-53. (In Russ.)*
5. Ershova IB, Osipova TF. General requirements for the preparation of tinctures, decoctions. Dosing of phytopreparations. *Aktual Infektologiya*. 2016;(3):123-7. doi: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81727 (In Russ.)
6. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>. [Accessed 22th September 2022].
7. Danilyuk OA. Phytotherapy of cough in children. *Vopr Sovrem Pediatriti*. 2008;7(4):120-5. (In Russ.)
8. Reshetnikov VN, Gapanovich VN, Volodko IK. State national economic program of development of raw material base and processing of medicinal and spicy aromatic plants for 2005-

- 2010 "Phytopreparations" - innovations in action. Tr Belarus Gos Un-ta. 2010;5(ch 2):10-5. (In Russ.)
9. Kholodova IN. Modern phytotherapy: possibilities and prospects of its use in treatment programs in children. Med Sovet. 2017;(1):122-7. (In Russ.)
 10. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskiy VP. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. Obzory Klin Farmakologii Lekarstv Terapii. 2017;15(2):56-63. doi: 10.17816/RCF15256-63 (In Russ.)
 11. Shirokova I. Phytopreparations market - trends, challenges, forecasts. Remedium. 2013;(4):26-32. (In Russ.)
 12. RUP Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. Available from: <https://rceth.by/Refbank/>. [Accessed 22th September 2022]. (In Russ.)
 13. Dobrynina NF. Statistical methods for predicting the quality of mathematics education. Fundam Issled. 2009;(1):13-5. (In Russ.)
 14. Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multidirectional marketing analysis of the Russian phytopreparations market. Razrabotka Registratsiya Lekarstv Sredstv. 2017;(4):276-80. (In Russ.)
 15. Qu L, Li X, Xiong Y, Wang Z, Zhou Y, Zou W, et al. Opportunities and hurdles to European market access for multi-herbal traditional Chinese medicine products: An analysis of EU regulations for combination herbal medicinal products. Pharmacol Res. 2022 Dec;186:106528. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106528
 16. Poudel A, Alam K, Palaian S, Mohamed Izham Mohamed Ibrahim. Herbal Fixed Dose Combinations in Nepal: Growing Concerns in a Developing Country. J Clin Diagn Res. 2016 Oct;10(10):FM01-FM03. doi: 10.7860/JCDR/2016/20519.8686
 17. Dobrovolskiy AV. Approaches to clinical development of combination medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union, taking into account the requirements of current legislation. Ved Nauch Tsentra Ekspertizy Sredstv Med Primneniya. 2019;9(1):14-27. (In Russ.)
 18. Sampiev AM, Nikiforova EB, Gamagina MV. Relevance of research on the development of drugs with polyfunctional action, combining pharmaceutical substances of natural and synthetic origin. Pul's. 2020;22(1):80-5. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85 (In Russ.)
 19. Tegtmeier M, Knierim L, Schmidt A, Strube J. Green Manufacturing for Herbal Remedies with Advanced Pharmaceutical Technology. Pharmaceutics. 2023 Jan;15(1):188. doi: 10.3390/pharmaceutics15010188
 20. Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Sakanyan EI, Shishova LI, Korsun LV, Mochikina OA, i dr. Medicines of plant origin in modern dosage forms: characterization and classification. Ved Nauch Tsentra Ekspertizy Sredstv Med Primneniya. 2013;(4):51-8. (In Russ.)
 21. Bueva VV, Blynskaya EV, Alekseev KV, Tishkov SV, Alekseev VK, Ivanov AA. Analysis of the current status of pharmaceuticals in the dosage form of chewable tablets. Vestn Novykh Med Tekhnologii. 2020;14(6):115-9. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16736 (In Russ.)
 22. Gammel IV, Gorbunova SA. Study of the assortment of medicines in hard gelatin capsules. Med Al'm. 2018;(1):121-5. (In Russ.)
 23. Golovkin DN, Sharova OV, Kurkina AV. Concepts of phytotherapy in the practice of a pediatrician. Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniya. 2017;(5). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27083>. [Accessed 22th September 2022]. (In Russ.)
 24. Egorova SN, Kondakov SE, Gordeev VV, Beletskiy SO, Khayатов AR, Ikhalaynen ES. Current problems of dosing medicines for children in the Russian Federation. Vestn Smolenskoi Gos Med Akad. 2019;18(4):220-8. (In Russ.)
 25. Gontarev SN, Gontareva IS, Nikishaeva AV. Use of phytopreparations in pediatric dentistry. Nauch Rezul'taty Biomed Issled. 2016;2(2):17-21. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-17-21 (In Russ.)
 26. Goncharova EI. Preparations of medicinal plants in the treatment of diseases of the oral mucosa. Ros Stomatol Zhurn. 2015;19(4):55-7. (In Russ.)
 27. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', GU Resp nauch-prakt tsentr med tekhnologii, informatizatsii, upravleniya i ekonomiki zdravookhraneniya. Health care in the Republic of Belarus: ofits stat sb za 2019 g. Minsk, RB: GU RNPTs MT; 2019. 257 p. (In Russ.)
 28. Chistyakova ES, Zorina IG, Artemyev KA. Comparative analysis of the epidemiological situation of infectious diseases in the Russian Federation and the Republic of Belarus. COGNITIO RERUM. 2021;(7):65-9. (In Russ.)
 29. Butko DYu, Barantsevich ER, Voznyuk IA, Danilenko LA, Starikov SM. Possibilities of using herbal combination medicines in the treatment and rehabilitation of patients with acute respiratory viral infections in COVID-19 pandemic conditions. Akad Meditsiny Sporta. 2020;1(2):23-7. doi: 10.15829/2712-7567-2020-2-11 (In Russ.)
 30. Romanenko IA. Efficacy of bilberry preparations in ophthalmology: clinical observations. Klin Oftal'mologiya. 2011;12(1):32-4. (In Russ.)
 31. Pleskanovskaya SA, Annanepesov AK, Karanov KS. Immunologic approach to the choice of phytotherapy for open-angle glaucoma. Vostoch-Evrop Nauch Zhurn. 2023;(3, ch 2):44-7. (In Russ.)
 32. Nasakaeva GE. Clinic, diagnosis, treatment of giardiasis at the present stage. Meditsina Ekologiya. 2010;(4):213-6. (In Russ.)
 33. Akhmetova SB, Timchenko NA, Loseva IV, Dedova OYu, Almagambetov KKh. Effectiveness of phytopreparations in the treatment of various parasitic infestations. Meditsina Ekologiya. 2009;(4):9-16. (In Russ.)

Submitted 25.07.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

И.Л. Курс – м.ф.н., соискатель кафедры организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: zaecf5@mail.ru – Курс Инга Леонидовна.

Information about authors:

I.L. Kurs – Master of Pharmaceutical Sciences, postgraduate of the Chair of Pharmacy Organization, Belarusian State Medical University, e-mail: zaecf5@mail.ru – Inga L. Kurs.

Практика студентов фармацевтических факультетов российских вузов-партнеров в ВГМУ

4 и 6 июля заведующая кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК Погочкая А.А. и заведующая кафедрой биологии и фармацевтической ботаники Кузнецова Н.П. провели занятия по учебной фармакогностической практике и полевой ботанической практике со студентами 1-го и 3-го курсов Рязанского государственного медицинского университета, Самарского государственного медицинского университета, Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета в рамках академической мобильности студентов и посетили Березинский биосферный заповедник, Центральный ботанический сад НАН Беларуси и ООО «Калина», где студенты познакомились с богатым растительным миром и лекарственными травами Беларуси, техникой и навесным оборудованием, производством и сбором растительного сырья.

Студенты стоматологического факультета ВГМУ приняли участие в летней научно-образовательной школе



Студенты 3 курса стоматологического факультета ВГМУ приняли участие в летней научно-образовательной школе для студентов медицинских университетов Беларуси, организованной БГМУ. Для участников школы были проведены лекции и практические занятия. Полезным в профессиональном плане стало посещение студентами зуботехнической лаборатории, где им была предоставлена возможность установить имплантаты с применением хирургических шаблонов, получить развернутые ответы по вопросам ведения цифровых протоколов, ошибок позиционирования имплантатов, выбора супраструктур.

От лица деканата стоматологического факультета и участников школы благодарим руководство БГМУ за возможность принять участие в летней школе и оказанное гостеприимство!

Практика студентов ВГМУ в ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»



Студенты 4 и 5 курсов лечебного факультета ВГМУ имели возможность с 4 по 14 июля 2023 г. пройти производственную практику на клинических базах ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Врачебная поликлиническая производственная практика проходила в головном ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения г. Москвы». Студентов курировали сотрудники кафедры поликлинической терапии РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Студенты отметили здоровую, позитивную обстановку в поли-

клинике и уважительные, дружелюбные отношения между медицинскими работниками и пациентами, познакомились с ведением приема пациентов врачом общей практики, врачом-специалистом по терапевтической специальности, врачом отделения оказания медицинской помощи взрослому населению на дому, а также приобрели практические навыки по вопросам первичной и вторичной профилактики заболеваний, реабилитации, экспертизы временной и стойкой утраты трудоспособности. Доцент Е.В. Кудина прочитала лекцию для студентов ВГМУ «Врач поликлиники – первое впечатление пациента об амбулаторном звене». Ассистент К.Р. Микава показала работу павильона «Здоровая Москва» с особой программой проверки здоровья для переболевших COVID-19, согласно которой студенты могли видеть важность учета профилактических прививок и возможности электронной медицинской карты пациента по приложению «ЕМИАС.ИНФО».

Врачебная клиническая практика по хирургии проходила на базе колопроктологического отделения городской больницы № 24 г. Москвы. Студенты свободно могли работать в 5 операционных (1-я – гистероскопия и удаление яичников; 2-4 – удаление геморроидальных узлов; 5-я – пластика грыж лапароскопическая).

Студенты 4 курса во время врачебной поликлинической производственной практики смогли выполнить учебно-практическую работу по расчету сердечно-сосудистого риска по таблице SCORE и Фрамингемской шкале, а также смогли оценить риск формирования сахарного диабета. Студенты 5 курса во время клинической практики по хирургии имели возможность описать клинический случай хирургического пациента.

Практика студентов ВГМУ в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

В рамках программы академической мобильности студенты 4 курса лечебного факультета ВГМУ с 4 по 14 июля 2023 г. прошли производственную врачебную поликлиническую практику по терапии на клинических базах ВолгГМУ.

Главный врач поликлиники №4 города Волгограда Ольга Молчанова провела для наших ребят экскурсию по отделениям лечебного учреждения и продемонстрировала оборудование, с которым работают врачи: аппараты УЗИ, КТ и МРТ. Участники студенческого клуба «Экскурсоводы ВолгГМУ» рассказали студентам ВГМУ об истории становления Царицына-Сталинграда-Волгограда и показали им основные достопримечательности города.

Практика студентов ВГМУ в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»



Доброй традицией нашего университета стала академическая мобильность, проводимая с ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. В рамках межвузовского соглашения о сотрудничестве студенты 3 курса лечебного и 3 курса фармацевтического факультетов ВГМУ прошли учебную практику по фармакогнозии, учебную практику по ботанике и производственную по медсестринской с манипуляционной техникой (раздел хирургия) на базе РязГМУ. Программа практики была очень насыщенной. Студенты фармацевтического факультета получили новые знания о лекарственных растениях, практиковались в культивировании этих растений.

В Городской клинической больнице скорой медицинской помощи обучающиеся отработывали медсестринские навыки ухода за пациентами в хирургических отделениях, выполняли обязанности по-

стовой и операционной медицинских сестер, закрепляли теоретические знания и приобретали новый опыт, познакомились с устройством отделений, оборудованием, операционными, перевязочными под руководством преподавателей кафедры общей хирургии – заведующего кафедрой Федосеева Андрея Владимировича, профессора Инютина Александра Сергеевича. Ассистент кафедры урологии с курсом хирургических болезней познакомил с работой «Рязанского Областного уронефрологического центра» – уникального функционального блока, включающего в себя отделения урологии, нефрологии, гемодиализа и литотрипсии, где выполняются сложнейшие высокотехнологические операции с использованием эндоскопических методик.

Состоялась теплая встреча студентов ВГМУ с ректором РязГМУ, профессором Романом Евгеньевичем Калининым. Ребята поблагодарили за предоставленную возможность участвовать в программе по обмену, рассказали о приобретенном опыте, выразили надежду на развитие плодотворных и дружественных отношений между университетами в дальнейшем.

Правила для авторов

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICMJE).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. **Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «**Введение**» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «**Материал и методы**» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «**Результаты**» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «**Обсуждение**» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 24.08.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 14,76.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.

