



ВОЕННАЯ И ТАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2782-3296



9 772782 329006 >



2023
№4 (11)



Министерство здравоохранения
и социального развития
Республики Южная Осетия
и
Министерство обороны
Республики Южная Осетия



ISSN 2782 - 3996 (PRINT)
DOI: 10.55359/2782-3296.2023.37.83.012

**Министерство здравоохранения и социального
развития Республики Южная Осетия
Министерство обороны Республики
Южная Осетия**

Научно-практический журнал

**«Военная и тактическая медицина,
медицина неотложных состояний»**

Scientific practical journal

**«Military and tactical medicine,
emergency medicine»**

**№4 (11), 2023
Основан в 2021 году**

**«ВОЕННАЯ И ТАКТИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНА
НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ»**

ISSN – 2782-3296 (PRINT)

Ответственный секретарь
Кучеренко Е.А. (Донецк, РФ)

Основатель – Министерство
здравоохранения и социальной
политики РЮО и Министерство
обороны РЮО.

Свидетельство о регистрации СМИ
РЮО №38 (20 августа 2021 г.)

Основание издательства: 06 августа
2021 года

Периодичность издания: 4 раза в год

Ответственность за содержание и
орфографию статей несут авторы.
Редакция не несёт ответственности за
достоверность фактов, имен и другой
информации, использованных в
публикациях. Перепечатка или иное
воспроизведение в любой форме
полностью или частично статей,
иллюстраций, или других материалов
разрешено только с предварительного
письменного согласия редакции с
обязательной ссылкой на источник.
Материалы публикуются на языке
оригинала.

Подписано в печать 07.11.2023 г.

Формат 60x84/8

Гарнитура Roboto

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Заказ №8 Издательский номер 4 (11)

Полиграфическое производственное

объединение Республики Южная

Осетия, РЮО, г. Цхинвал, ул. Путина 5.

Телефон: (+995344)454225

Свидетельство о регистрации серия 98

№000123 Издательский номер 4 (11)

Издатель: Колесников Андрей
Николаевич

Адрес издателя: Республика Южная
Осетия, г. Цхинвал, ул. Сталина, 27

Главный редактор

Колесников Андрей Николаевич
(Донецк, РФ)

Редакционная коллегия

Слепушкин Виталий

Дмитриевич (Владикавказ, РФ)

Лобанов Григорий Викторович
(Донецк, РФ)

Плиев Александр Михайлович
(Цхинвал, РЮО)

Тотиков Валерий Зелимханович
(Владикавказ, РФ)

Ответственный секретарь

Кучеренко Елена Александровна
(Донецк, РФ)

Редакционный совет

Абазова Инна Саладиновна (Нальчик,
РФ)

Беслекоев Урузмаг Соломонович
(Владикавказ, РФ)

Брижань Леонид Карлович (Москва, РФ)

Гасеев Ибрагим Алимбегович (Цхинвал,
РЮО)

Городник Георгий Анатольевич (Донецк,
РФ)

Ивченко Андрей Валерьевич (Луганск,
РФ)

Кирпичев Иван Владимирович
(Иваново, РФ)

Коктышев Игорь Витальевич (Донецк,
РФ)

Кувишинов Дмитрий Юрьевич (Кемерово,
РФ)

Лебедева Елена Александровна (Ростов-
на-Дону, РФ)

Лубнин Андрей Юрьевич (Москва, РФ)

Луцкий Игорь Степанович (Донецк, РФ)

Махмудов Равил Фаткулисламович
(Донецк, РФ)

Наниев Сослан Отарович (Цхинвал,
РЮО)

Обедин Александр
Николаевич (Ставрополь, РФ)

Осканова Марет Юсуповна (Магас, РФ)

Тарасов Алексей Николаевич (Астрахань,
РФ)

Чочиева Алла Руслановна (Цхинвал,
РЮО)

Тотчиев Георгий Феликсович (Москва,
РФ)

Ярыгин Николай Владимирович (Москва
РФ)

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

НАШИ ЮБИЛЯРЫ:

**ШАНО
ВАЛЕНТИНА
ПЕТРОВНА**



13 октября 2023 года исполнилось 80 лет д.мед.н., профессору кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ШАНО ВАЛЕНТИНЕ ПЕТРОВНЕ.

Профессию врача Валентина Петровна решила освоить еще в детстве. После школы поступила на лечебный факультет медицинского института имени М. Горького, который окончила в 1968 году с отличием. Во время обучения в институте работала медсестрой в хирургическом отделении, где освоила азы своей будущей специальности и к работе анестезиолога в Донецкой областной больнице имени М.И. Калинина приступила, уже имея практические навыки, необходимые в операционной. В 1976 году после защиты кандидатской диссертации на тему: «Нарушения функции печени у больных с тяжелой формой неспецифического язвенного колита» (1975) была принята ассистентом кафедры анестезиологии и реаниматологии Донецкого медицинского института. С 1990 года работала доцентом кафедры. В 1991 году защитила докторскую диссертацию на тему «Активные методы детоксикации при лечении больных в критических состояниях». На протяжении многих лет курировала работу отделения активных методов детоксикации ДОКТМО. С 1992 года Валентина Петровна Шано работает профессором кафедры. С 1999 года по 2023 год заведовала отделом анестезиологии и интенсивной терапии в институте неотложной и восстановительной хирургии (ИНВХ) им. В.К. Гусака. На протяжении всей педагогической карьеры Валентина Петровна, не только обучала молодых специалистов азам анестезиологии и реаниматологии, но и активно привлекала их к научно-исследовательской работе. Под руководством профессора Шано В.П. защищено 11 кандидатских и 4 докторских диссертации. Стаж педагогической деятельности - 48 лет. За многолетний труд по оказанию специализированной помощи пострадавшим на производстве шахтерам профессор Шано Валентина Петровна награждена орденом «Шахтерской Славы III степени».

Коллективы кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии от всей души поздравляют профессора Шано Валентину Петровну с юбилеем и желают доброго здоровья и активного творческого долголетия!



**Северо-Осетинская государственная
медицинская академия МЗ РФ
Министерство здравоохранения РСО-Алания**
*Региональное общество анестезиологов-
реаниматологов
Региональное общество хирургов*

**Северо-Кавказская региональная
научно-практическая конференция**

**Экстремальные ситуации
и боевая травма.
Невыученные уроки
гражданских медиков**

**Владикавказ
8-9 февраля 2024 года**

Дорогие коллеги!

Учитывая сегодняшнюю ситуацию, традиционную нашу конференцию мы решили провести совместно с хирургами, травматологами по актуальным вопросам лечения боевой травмы гражданскими медиками.

Просим Вас присылать свои предложения по докладам. Присланные публикации будут размещены в выпуске №1 2024 года научно-практического журнала «Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний» (Журнал зарегистрирован в РИНЦ, а опубликованные в нем работы имеют статус международной публикации, так как журнал издается Министерством здравоохранения и Министерством обороны Республики Южная Осетия)

Прием докладов и публикаций – до 10 января 2024 года

Доклады присылайте по почте: slevit@mail.ru

(Проф. Слепушкин Виталий Дмитриевич)

Статьи и расширенные тезисы присылайте на электронную почту технического секретарю Кучеренко Е.А.:

elena.alex.1987@mail.ru

Или главному редактору журнала проф. Колесникову А.Н.:

dr.andre72@mail.ru; dr.andre01@yandex.ru

Телефоны для связи:

Проф. Слепушкин Виталий Дмитриевич: 8(928)280-38-43

Проф. Тотиков Валерий Зелимханович: 8(918)8221323

С учетом индексирования публикаций в РИНЦ, просьба четко соблюдать правила оформления публикаций!

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ПУБЛИКАЦИЙ

Текст работы должен быть набран в текстовом редакторе Microsoft Word (95-2003), формат файлов *.doc или *.rtf Форматирование: лист – 210×297 мм (формат А4), ориентация книжная, поля со всех сторон по 20 мм; гарнитура «Times New Roman», размер шрифта 12 пт, межстрочный интервал одинарный, абзацный отступ 12 мм.

Объем публикации не менее 3 страниц.

Структура статьи:

- УДК
- Название работы
- Фамилия и инициалы автора/авторов
- Название организации, в которой выполнена работа
- Текст резюме (не более 300 слов) и ключевые слов на русском и английском языке
- Текст статьи (вступление, цель работы, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы или заключение)
- Список литературы/транслитерация
- Сведения об авторах

Текст клинических наблюдений, лекций, обзоров, статей по педагогике и по истории медицины и др. могут оформляться иначе.

Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть разъяснены только в тексте статьи. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах используются заглавные буквы.

Таблицы должны иметь заголовки и сквозную в порядке их первого упоминания в тексте нумерацию, обозначаемую арабскими цифрами без знака номера (например, Таблица 1). В тексте ссылки на таблицы даются при каждом их упоминании в круглых скобках – (табл. 1.). Заголовок таблиц должен отражать ее основное содержание. Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже по центру дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Сокращения, использованные в таблице, должны быть пояснены в примечании, расположенном под ней.

Весь иллюстративный материал (схемы, рисунки, диаграммы, графики, карты, фотографии) именуется рисунками. Допустимы четкие рисунки, сохраненные в файлах формата «JPEG» или «TIFF» с

разрешением 300-600 пикселей на дюйм в 256 градациях серого цвета для фотографий и 600 пикселей на дюйм для рисунков (2 цвета). Рисунки должны иметь сквозную нумерацию (арабскими цифрами) в порядке их первого упоминания в тексте. В тексте ссылки на рисунки даются при каждом их упоминании в круглых скобках – (рис. 1.). Рисунки сопровождаются подрисуночными подписями, включающими номер, название иллюстрации и при необходимости условные обозначения. Заголовок необходимо располагать под рисунком, выравнивание по центру.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ И ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

Все работы в списке перечисляются в порядке их цитирования, каждый источник с новой строки под порядковым номером с указанием DOI (если таковой имеется). Оформление цитирования и ссылок в стиле АМА возможно в режиме онлайн по адресу <https://www.citethisforme.com/american-medicalassociation>.

Каждый использованный литературный источник должен быть отражен в тексте статьи. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Если источников несколько, то ссылку оформляют следующим образом: [1, 3, 5-9, 25].

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников.

Переводятся на английский язык названия статей, книг, монографий, сборников статей, конференций с указанием в квадратных скобках. Выходные данные транслитерируются. В конце указывается (in Russian).

Ссылки на материалы конференций должны содержать выделенное курсивом название конференции на языке оригинала (в

транслитерации). В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место и год проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

При ссылке на электронные источники следует давать полный адрес, и когда ссылка была доступной. Также следует дать любую иную дополнительную информацию: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т.д. Список литературы в латинице должен готовиться с помощью системы транслитерации на сайте <http://translit.net/>.

РЕЗЮМЕ

В резюме должен быть включен полный заголовок статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения. Резюме должно отражать структуру статьи и содержать такие же разделы (цель исследования, материал и методы, результаты, заключение или выводы). В тексте нельзя использовать сокращения (аббревиатуры).

Авторское резюме к статье является основным источником информации для отечественных и зарубежных информационных систем и баз данных, индексирующих журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы. Читателю должна быть понятна суть исследования и необходимость обращения к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации.

При написании обзора, лекции, описании клинического случая или серии наблюдений прилагается неструктурированное резюме.

После каждого резюме приводят 3-7 ключевых слов в именительном падеже.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оформляются на отдельном листе статьи, должны обязательно содержать следующую информацию:

1. Ф.И.О. (полностью);
2. место работы (учебы) (с указанием подразделения), должность;
3. ученая степень;
4. ученое звание;
5. почтовый адрес (с указанием индекса);
6. e-mail;
7. телефон (для связи).

Необходимо указать, с каким автором (если их несколько) следует вести переписку.

Все научные статьи проходят процедуру рецензирования и проверку текста на антиплагиат. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления статьи, включая изменение стиля, но не содержания работы.

УСЛОВИЯ ПЕРЕДАЧИ АВТОРСКИХ ПРАВ

Одновременно сообщаю(ем), что передаю(ем) журналу свое право на издание и распространение статьи вместе с приведенными в авторских справках персональными данными об авторах в электронной и бумажной версиях, в том числе предоставление этой информации Научной электронной библиотеке (НЭБ) для помещения в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), обработки и широкого распространения.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАННАБИНОИДОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Колесников А.Н., Гридасова Е.И.,
Абрамова Е.А.....6

ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБМЕННОЙ ТРАНСФУЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ С ПОМОЩЬЮ ОБЪЯСНИМОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА. СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Чорноус Д. В., Борисова Я. В.,
Линчевский Г. Л., Головкин О. К.....15

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ –НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Джоджуа Т.В., Говоруха И.Т.
.....31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Городник Г.А., Андропова И.А., Билошапка
В.А., Герасименко А.С., Ребковец И.И.
.....37

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ОПЕРАТИВНОЙ УРОЛОГИИ

Городник Г.А., Ермилова М.В., Ермилов
С.Г., Ермилов Г.И., Егоров А.А., Билошапка
В.А.55

ГИПОКСИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Кузнецова И.В., Шраменко Е.К.,
Потапов В.В.62

К ВОПРОСУ О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ИНФЕКЦИИ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

Махмутов Р.Ф., Лихобаба О.А.,
Бобровицкая А.И., Лихобабин А.А.,
Ильяная Э.Ф.....69

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ
ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ
ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Городник Г.А.¹, Андропова И.А., Назаренко
К.В., Григоров К.С.78

**НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА
МОЗГОВОГО КРОВотоКА В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ДЕЛИРИЯ**

Онищенко Е.В., Билошапка В.А., Мендзяк
Р.М.89

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФОПАМА
ДЛЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО И
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В УРОЛОГИИ**

Ермилова М.В., Егоров А.А., Ермилов С.Г.,
Билошапка В.А., Ермилов Г.И.94

**ЛЕКЦИИ
ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К
АКТИВИЗАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ
НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ И ВОЗРАТУ К
ОСПОПРИВЫВАНИЮ**

Колесникова А.Г., Максимова М.А.,
Жадан Е.С.99

УДК: 615.035.1

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.90.22.013

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАННАБИНОИДОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Абрамова Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая народная республика

Вопросы лечения заболеваний центральной нервной системы постоянно оптимизируются, в том числе быстро развивается область исследования роли каннабиноидов в качестве терапевтического препарата для лечения неврологических состояний, например, таких как ЧМТ, инсульты, болезнь Паркинсона и др.

В работе представлен литературный обзор ряда научных работ, отражающий результаты клинических исследований влияния активных химических компонентов каннабиса (фитоканнабиноидов) на центральную нервную систему, наряду с их эндогенными и синтетическими аналогами. Описана роль эндоканнабиноидной системы, рассмотрена экспрессия эндоканнабиноидных рецепторов (CB1, CB2) на иммунокомпетентных клетках при стимуляции иммунной системы.

Ключевые слова: центральная нервная система, эндоканнабиноидная система, лечение, каннабиноиды, эндоканнабиноидные рецепторы CB1 и CB2

THERAPEUTIC EFFECTS OF CANNABINOIDS IN PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

Kolesnikov A.N., Gridasova E.I., Abramova E.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Donetsk People's Republic

The treatment of diseases of the central nervous system is constantly being optimized, including the rapidly developing field of research into the role of cannabinoids as a therapeutic drug for the treatment of neurological conditions, for example, TBI, strokes, Parkinson's disease, etc.

The paper presents a literature review of a number of scientific works, reflecting the results of clinical studies of the effect of the active chemical components of cannabis (phytocannabinoids) on the central nervous system, along with their endogenous and synthetic analogues. The role of the endocannabinoid system is described, the expression of endocannabinoid receptors (CB1, CB2) on immunocompetent cells during stimulation of the immune system is considered.

Key words: central nervous system, endocannabinoid system, treatment, cannabinoids, endocannabinoid receptors CB1 and CB2

ВСТУПЛЕНИЕ

Заболевания и травмы центральной нервной системы являются распространенной патологией. Наиболее часто встречаются невроты, инсульты и ЧМТ. Реже диагностируются эпилепсии и невралгии. Неврологические нарушения являются основной причиной инвалидности как детей - до 20% случаев, так и взрослых - до 25-30%.

Черепно-мозговая травма занимает лидирующую позицию в нейрохирургической практике и является распространенным явлением, приводящим к тяжелой инвалидности и летальности. Среди всех больных, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации, пострадавшие с ЧМТ составляют около 40%. ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидизации населения в возрасте до 44 лет и оставляет далеко позади своих конкурентов, превышая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз, от рака — в 20 раз. При этом почти в 60% случаев причиной смерти являются повреждения именно головного мозга.

Важной социально-медицинской проблемой неврологии являются инсульты, которые встречаются в 450 - 550 случаев на 100 тысяч человек и являются одной из основных причин инвалидизации населения. Распространенность болезни Паркинсона составляет около 120-180 случаев на 100 000 населения, а рассеянного склероза 5-70 случаев на 100 000 населения. Эта патология считается хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующееся симптомами спастичности, болей, усталости и депрессии.

Учитывая большую распространенность неврологической патологии, а также высокую летальность и инвалидность больных с этими заболеваниями, им необходимо проведение многокомпонентной длительной терапии, направленной на восстановление неврологических и когнитивных функций, например, при ЧМТ или замедление

прогрессирования болезни при рассеянном склерозе. В связи с этим, актуальная задача современности заключается в выявлении новых прогрессивных и эффективных путей лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

на основании литературных данных рассмотреть роль эндоканнабиноидной системы в лечении больных с неврологическими заболеваниями и возможности практического применения каннабиноидов в целях фармакологической коррекции патологии нервной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

проведен обзор ряда научных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных клиническим исследованиям влияния каннабиноидов - то есть, активных химических компонентов каннабиса (фитоканнабиноидов), их эндогенных и синтетических аналогов на нервную систему.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время значительно вырос интерес к изучению эффективности использования каннабиноидов при лечении неврологических заболеваний, таких как ЧМТ, рассеянного склероза, болезни Паркинсона и др.

Конопля (Cannabis sativa)

В 60-х годах XX века был химически охарактеризован основной психоактивный компонент этого растения — Δ9-тетрагидроканнабинол (ТГК); немногим раньше был идентифицирован другой компонент конопли, каннабидиол (КБД). В начале 1990-х годов были клонированы два типа каннабиноидных рецепторов, CB1 и CB2, через которые ТГК оказывает свое действие на мозг. Впоследствии были выявлены лиганды этих рецепторов, эндогенные каннабиноиды (ЭК), производные арахидоновой кислоты — N-арахидонилэтаноламид (AEA или анандамид) и 2-арахидонилглицерол (2-АГ), а также ферменты для их синтеза, транспорта и деградации. Каннабиноидные рецепторы (CBP), ЭК и ферменты, регулирующие их синтез и деградацию, образуют эндоканнабиноидную систему (ЭКС).

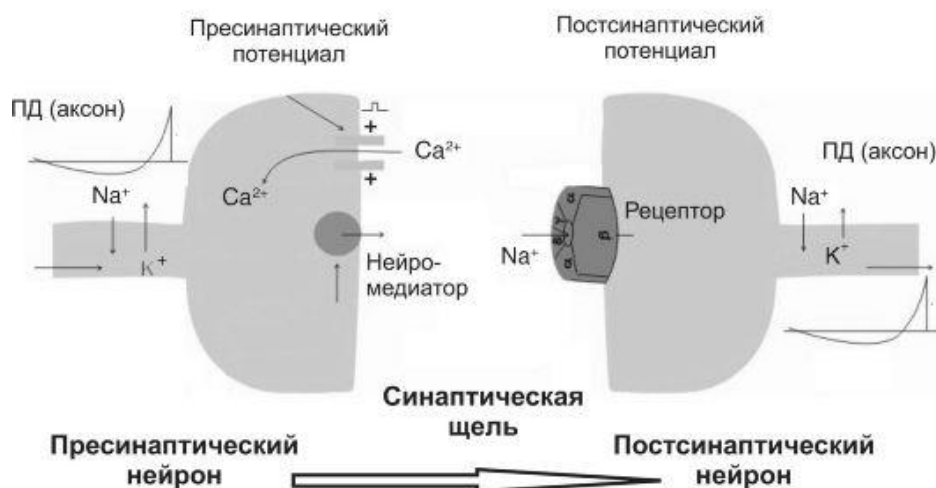


Рисунок 1 — Межнейронный холинергический синапс [10]

Психоактивное действие каннабиноидов обусловлено тем, что на них реагируют каннабиноидные рецепторы — участки на мембранах синапсов нервных клеток, также взаимодействующие с анандамидами. Механизм действия данного вещества: активизация CB1-рецепторов вместе с G-белком, рецепторы которого локализованы на пресинаптических окончаниях. Активация данных рецепторов снижает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и вызывает каннабимиметрический эффект. Агонисты каннабиноидов взаимодействуют с находящимися под напряжением ионными каналами и ингибируют натриевые и высокопороговые кальциевые каналы за счет снижения мембранного потенциала. Эндоканнабиноиды, синтезируемые постсинаптическим нейроном в ответ на афферентную стимуляцию, высвобождаются из него и взаимодействуют с СВ, локализованными на аксонных терминалах пресинаптического нейрона, что приводит к торможению выброса нейромедиатора. Это свойство ЭКС может иметь большое значение для восстановления нормальной работы центральных синапсов и поддержания жизнеспособности нейронов в условиях патологии, связанной с нарушениями регуляции их нейромедиаторной функции.

Широкая распространенность эндоканнабиноидной сигнальной системы в организме и ее роль в регуляции большого числа церебральных и других физиологических функций открывает уникальные возможности использования фармакологического воздействия на активность каннабиноидной трансмиссии для лечения различных заболеваний.

Эндоканнабиноидная система поддерживает баланс всех жизненно важных систем в нашем теле. Вещество каннабиса, по мнению ученых, имитирует активность природных эндоканнабиноидов анандамидов людей, функцией которых является регулирование организма как на клеточном уровне, так и на органном уровне. Один из них, ТГК (является основным психоактивным веществом конопли) уменьшает циркулирование ацетилхолина, в частности в гиппокампе, что приводит к уменьшению активности нейротрансмиттера и способствует выработке серотонина. То есть, указанная система является одним из универсальных регуляторов различных функций в организме, в том числе болевой чувствительности.

Ряд исследований показал, что ТГК способствует высвобождению определенных медиаторов в спинном мозге, что приводит к облегчению боли. Установлено, что экзогенные каннабиноиды вызывают анальгезию как на различных

экспериментальных моделях, так и в условиях клиники. Ученые Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Чурюканов М.В. и др.) в 2008 в ходе опытов, выполняемых на белых крысах линии Wistar массой 180-220гр (с полным соответствием этическим правилам Европейского Сообщества при выполнении научных исследований на животных), изучили роли эндоканнабиноидной системы в формировании анальгетического эффекта парацетамола. Выявили, что анальгезирующий препарат статистически достоверно увеличивал период ноцицептивной реакции. Антагонист каннабиноидных рецепторов CB1-рецепторов SR 141716 А предотвращал развитие антиноцицептивного эффекта. Антагонист каннабиноидных рецепторов CB2-рецепторов SR 144258 такого эффекта не оказывает. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в цепи «событий», приводящих в конечном итоге к развитию анальгетического эффекта различных препаратов (например, парацетамола), существенным звеном являются компоненты эндоканнабиноидной системы.

Клинические исследования и экспериментальные наблюдения, выполненные Ходорович Н.А. и соавт., свидетельствовали об участии эндоканнабиноидной системы в механизмах кортикального контроля передачи ноцицептивных сигналов. Рассматривалось влияние агониста каннабиноидных CB1 рецепторов HU 210 на механизмы нисходящего тормозного кортикального контроля передачи болевых импульсов в опыте на кошках в условиях общей анестезии хлоралозой и дополнительного обездвиживания флаксидилом. Параметры стимуляции коры подбирали для каждого животного индивидуально, с таким расчетом, чтобы амплитуда вызванных потенциалов (ВП) или иных электрических ответов составляла 70-80% от исходной величины. Ноцицептивной стимуляции подвергались афферентные соматические нервы. Вызванные потенциалы и активность

отдельных нейронов (или групп функционально сходных нейронов) регистрировали в супрасегментарных структурах, участвующих в восприятии ноцицептивных сигналов: вентробазальном комплексе таламуса, задней группе таламических ядер, а также в продолговатом мозге. Для изучения эффекта нисходящих кортикальных влияний на передачу ноцицептивной импульсации на сегментарном уровне регистрировали активность нейронов заднего рога (L6-L7) в ответ на стимуляцию поверхностного икроножного или седалищного нервов. По функциональным характеристикам все исследованные нейроны принадлежали к мультимодальному типу. Все лекарственные вещества вводились внутривенно. При электрической стимуляции фронтальной коры, 1-ой и 2-ой зон соматовисцеральной чувствительности отмечалось угнетение вызванной активности во всех изученных структурах. HU 210 (0,001-0,005 мг/мк) значительно усиливал эффект кортикальной стимуляции. В диапазоне исследованных доз HU 210 не оказывал прямого депримирующего влияния на амплитуду ВП, спонтанную и вызванную активность отдельных нейронов. Антагонист каннабиноидных CB1 рецепторов SR 141716А (1-3 мг/кг) предупреждал или прекращал действие HU 210. Антагонист каннабиноидных CB2 рецепторов SR 144528 не влиял на действие HU 210. Таким образом, эндогенная каннабиноидная система участвует в механизмах нисходящего кортикального контроля оказывая анальгетическое действие.

Е.Е.Генриком и соавторами исследовалось сочетанное применение модуляторов эндоканнабиноидной системы — агонистов каннабиноидных рецепторов и ингибиторов метаболизма каннабиноидов — с целью защиты нервных клеток от апоптоза. В ходе эксперимента выяснилось, что использование субмаксимальной концентрации АДА (5 мкМ) в сочетании с ЭС (10 мкМ) приводит к значительному усилению защитного эффекта в случаях травматизации нейроцитов. Важно отметить,

что ЭС не оказывает собственного защитного действия и не токсичен в нормальных условиях в концентрации (10 мкМ), использованной в данной работе. Можно заключить, что данная комбинация нейролипидов позволяет снизить концентрацию нейропротектора и уменьшить возможные побочные эффекты без снижения его эффективности. Ранее выяснили, что N-ацилдофамины являются антиоксидантами и защищают нейроны в условиях окислительного стресса *in vitro*. При изучении влияния N-ацилдофаминов на мозговую микроциркуляцию было установлено, что они способны усиливать локальный кровоток в тканях головного мозга крыс, а также оказывают антиагрегационное действие. Кроме того, N-ацилсеротонины, помимо их ингибиторных свойств в отношении ГАМК, способны эффективно блокировать агрегацию тромбоцитов человека, стимулированную арахидоновой кислотой, АДФ и адреналином. Приведенные данные публикаций указывают на то, что нейролипиды могут выступать как нейропротекторы на разных этапах развития ишемических повреждений головного мозга.

В настоящее время в клинической практике применяются агонисты каннабиноидных рецепторов CB1/CB2 – для облегчения боли, стимуляции аппетита и как противорвотные средства.

Так, в экспериментальных моделях рассеянного склероза показано значение эндоканнабиноидов в механизмах развития спастичности. Селективные ингибиторы эндоканнабиноидной транспортной системы, которые увеличивали уровень эндоканнабиноидов в спинном мозге экспериментальных животных, значительно уменьшали клинические проявления спастичности; наряду с этим отмечалось также снижение воспалительных реакций в спинном мозге и активности макрофагов в результате торможения экспрессии молекул 2-го класса основного комплекса гистосовместимости, синтазы оксида азота, а также продукции провоспалительных цитокинов. Учитывая, что ключевое

значение в развитии спастичности придается повышению активности возбуждающих глутаматергических систем, можно полагать, что терапевтический эффект активации каннабиноидных рецепторов в данных экспериментальных условиях связан с торможением высвобождения глутамата и снижением кортикоспинальной глутаматергической трансмиссии. У больных с патологией ЦНС отмечалось повышение содержания в крови возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата. При этом показана достоверная связь высокого уровня этих нейротрансмиттеров с преимущественным поражением супраспинальных и спинальных нисходящих двигательных систем, а также с тяжестью спастичности. Достоверное уменьшение спастичности, нейропатического болевого синдрома и урологических нарушений наблюдалось у больных при лечении комбинированным каннабиноидным препаратом SATIVEX, содержащим два основных растительных каннабиноида, экстрагированных из *Cannabis sativa*, – дельта-9-тетрагидроканнабинол и каннабидиол. Препарат рекомендован в виде спрея, что имеет целью минимизировать его побочное психотропное действие.

В базальных ганглиях и мозжечке – ключевых структурах двигательного контроля – отмечается выраженная экспрессия каннабиноидных рецепторов CB1 и содержится большое количество рецепторов CB2, ваниллоидных рецепторов, а также эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерола. При иммуногистохимическом исследовании распределения каннабиноидных рецепторов в клеточных популяциях полосатого тела рецепторы CB1 были обнаружены в большинстве ГАМК-ергических шиповидных проекционных нейронов, в основном локализующихся в области матрикса, а также в различных по своей нейротрансмиттерной природе интернейронах, имеющих тесные связи с проекционными клетками. Заслуживают внимания результаты изучения механизмов

участия эндоканнабиноидов в модуляции активности эфферентных систем полосатого тела и, следовательно, функциональной активности и функциональной роли базальных ганглиев в двигательном контроле. Показано, что свободный ацетилхолин, высвобождаемый из тонически активных холинергических интернейронов, через активацию мускариновых рецепторов на проекционных ГАМК-ергических нейронах приводит к высвобождению эндоканнабиноидов; последние же, активируя ретроградно пресинаптические СВ1 каннабиноидные рецепторы, оказывают тормозное действие на ингибиторные холинергические импульсы к проекционным клеткам и модулируют тем самым активность идущих от них эфферентных систем.

Таким образом, дальнейший анализ функциональной роли эндоканнабиноидов и механизмов их влияния на различные двигательные нейротрансмиттерные системы, совершенствование методов исследования эндоканнабиноидных расстройств в клинике и эксперименте, а также разработку не обладающих психотропным действием соединений, влияющих на ключевые звенья эндоканнабиноидной трансмиссии, следует считать чрезвычайно актуальными направлениями изучения двигательных нарушений и патологий ЦНС на ближайшие годы.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты ряда научных исследований свидетельствуют о том, что в цепи «событий», приводящих к развитию анальгетического эффекта, существенным звеном являются компоненты эндоканнабиноидной системы.

Эндогенные каннабиноиды вырабатываются в организме человека после физических нагрузок, обуславливая ощущение эйфории. Фитоканнабиноиды содержатся в растениях и продуктах, которые регулярно нами потребляются. Синтетические каннабиноиды целенаправленно получают в лабораториях

для использования в составе лекарственных препаратов, но они могут быть и компонентами курительных смесей («спайсы»). Все виды каннабиноидов воздействуют на психику человека. Менее сильное воздействие оказывают эндоканнабиноиды, более сильное — синтетические каннабиноиды. Эффект агониста каннабиноидных рецепторов HU 210 на кортикальные механизмы сходен с действием агонистов опиоидных рецепторов (морфин, фентанил).

Вышеизложенная информация свидетельствует о том, что совместное применение модуляторов каннабиноидной системы — агонистов рецепторов и ингибиторов ферментов метаболизма этих агонистов — представляется эффективным для защиты нервных клеток. Эти сведения могут послужить экспериментальным обоснованием возможности практического применения исследованных соединений в целях фармакологической коррекции повреждений нейронов головного мозга в патологических условиях, таких как черепно-мозговая травма и другая патология.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авякан М.Н., Авакян Н.М., и др. Возможности альтернативной терапии эпилепсий. Эпилепсия и экстремальные состояния / М.Н. Авякан, Н.М. Авакян, Л.Ш. Варданян // 2013. Том 5. №13.
2. Бархатова В.П., Завалишин И.А., и др. Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, А.В. Переседова // Русский мед. журн. 2005; С. 503–1505.
3. Кичигина В.Ф. Каннабиноиды, эндоканнабиноидная система и когнитивные функции: враги или друзья? // Журнал высшей нервной деятельности. - 2021. том 71 № 1.- С. 3-38.
4. Шахова С.М., Винникова М.А. Синтетические каннабиноиды («СПАЙСЫ»): Состояние проблемы // Вопросы наркологии. 2016. №1. С. 35–82
5. Чурюканов М. В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал

эндогенной канибиноидной системы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2004 - Т. 67 (2).- С. 70-78.

6. Хаспеков Л.Г., Бобров М.Ю. Эндогенная каннабиноидная система и её защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга // Нейрохимия 2006; С. 85-105.

7. Нормальная физиология: учебник/ Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. – 2-е изд., испр. и доп.2010. – 832 с. Глава 6, С. 94.

8. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке» №8, 2009г. (Т.11), с.1.

9. Генрихс Е.Е., Бобров М.Ю. и др. Эндоканнабиноидная сигнальная система и новые экспериментальные подходы к лечению двигательных нарушений / Е.Е. Генрихс, М.Ю. Бобров, Е.Л. Андрианова, Н.М. Грецакая, А.А. Лыжин, А.В. Блаженкова, Л.Е. Фрумкина, В.В. Безуглов, Л.Г. Хаспеков // Оригинальные статьи. Экспериментальная неврология. Том 4. №4 2010г., С.1-3.

10. Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, Lee T, Schmidt PM, Wolf S, Hoertnagl H, Raine CS, Schneider-Stock R, Nitsch R, Ullrich O. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*. 2006 Jan 5;49(1):67-79. doi: 10.1016/j.neuron.2005.11.027. PMID: 16387640.

11. Battista N, Fezza F, Finazzi-Agrò A, Maccarrone M. The endocannabinoid system in neurodegeneration. *Ital J Biochem*. 2006 Sep-Dec;55(3-4):283-9. PMID: 17274532.

12. Fernandez-Espejo E, Caraballo I, Rodriguez de Fonseca F, Ferrer B, El Banoua F, Flores JA, Galan-Rodriguez B. Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404: a modulator of endocannabinoid function. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jun;29(6):1134-42. doi: 10.1038/sj.npp.1300407. PMID: 15010694.

13. Fernández-Ruiz J, Gonzáles S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol*.

2005;(168):479-507. doi: 10.1007/3-540-26573-2_16. PMID: 16596785.

14. Fusco FR, Martorana A, Giampà C, De March Z, Farini D, D'Angelo V, Sancesario G, Bernardi G. Immunolocalization of CB1 receptor in rat striatal neurons: a confocal microscopy study. *Synapse*. 2004 Sep 1;53(3):159-67. doi: 10.1002/syn.20047. PMID: 15236348.

15. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res*. 2007 Feb 23;1134(1):162-70. doi: 10.1016/j.brainres.2006.11.063. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17196181.

16. Kreitzer AC, Malenka RC. Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *J Neurosci*. 2005 Nov 9;25(45):10537-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2959-05.2005. PMID: 16280591; PMCID: PMC6725809.

17. Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature*. 2007 Feb 8;445(7128):643-7. doi: 10.1038/nature05506. PMID: 17287809.

18. Lee J, Di Marzo V, Brodtkie JM. A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-DOPA induced locomotion in normal and reserpine-treated rats. *Neuropharmacology*. 2006 Sep;51(3):557-65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.04.016. Epub 2006 Jun 30. PMID: 16806299.

REFERENCES

1. Avyakan M.N., Avakyan N.M., Vardanyan L.S.H. Vozmozhnosti alternativnoj terapii ehpilepsij [Possibilities of alternative therapy for epilepsy. *Epilepsy and extreme conditions*]. *Ehpilepsiya i ehkstremal'nye sostoyaniya*. 2013. Tom 5.№13. (in Russian).

2. Barkhatova V.P., Zavalishin I.A., Peresedova A.V. Spastichnost': patogenez i sovremennye podkhody k lecheniyu [Spasticity:

pathogenesis and modern approaches to treatment] / Russkij med. zhurn. 2005; 22: 1503–1505. (in Russian).

3. Kichigina V.F. Kannabinoidy, ehndokannabinoidnaya sistema i kognitivnye funkci: vrugi ili druz'ya [Cannabinoids, endocannabinoid system and cognitive functions: enemies or friends] // ZHURNAL VYSSHEJ NERVNOJ DEYATEL'NOSTI.- 2021. tom 71 № 1. S.3-38. (in Russian).

4. Shakhova S.M., Vinnikova M.A. Sinteticheskie kannabinoidy («SPAJSY»): Sostoyanie problemy [Synthetic cannabinoids ("SPICES"): Problem status]// Voprosy narkologii. 2016. №1. S. 35–82. (in Russian).

5. Churyukanov M. B., Churyukanov V.V. Funkcional'naya organizatsiya i terapevticheskij potencial ehndogennoj kaniabinoidnoj sistemy [Functional organization and therapeutic potential of the endogenous cannabinoid system] // Ehksperim. i klinich. farmakologiya. - 2004 - T. 67 (2).- S. 70-78. (in Russian).

6. Khaspekov L.G., Bobrov M.YU. Ehndogennaya kannabinoidnaya sistema i eyo zashitnaya rol' pom ishemicheskom i citotoksicheskom povrezhdenii nejronov golovnogogo mozga [The endogenous cannabinoid system and its protective role in ischemic and cytotoxic damage to brain neurons] / Nejrokhimiya 2006; 85-105. (in Russian).

7. Normal'naya fiziologiya [Normal physiology]: uchebnik / Orlov R.S., Nozdrachev A.D. – 2-e izd., ispr. i dop.2010. – 832s. Glava 6, str.94. (in Russian).

8. Ehlektronnyj sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'e i obrazovanie v KHXI vekE» ["Health and education in the XXI century"] / №8, 2009g. (T.11). (in Russian).

9. Genrihs E.E., Bobrov M.YU. i dr. Endokannabinoidnaya signal'naya sistema i novye eksperimental'nye podhody k lecheniyu dvigatel'nyh narushenij [Endocannabinoid signaling system and new experimental approaches to the treatment of motor disorders] / E.E. Genrihs, M.YU. Bobrov, E.L. Andrianova, N.M. Greckaya, A.A. Lyzhin, A.V. Blazhenova, L.E. Frumkina, V.V. Bezuglov, L.G. Haspekov // Original'nye stat'i. Eksperimental'naya

nevrologiya. Tom 4. №4 2010g., S.1-3. (in Russian).

10. Eljaschewitsch E., Witting A., Mawrin C. et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. Neuron 2006; 5: 67-79.

11. Battista N., Fezza F., Finazzi-Agro A. et al. The endocannabinoid system in neurodegeneration. Int. J. Biochem. 2006; 55: 283-289.

12. Fernandez-Espejo E., Caraballo I., Rodriguez de Fonseca F. et al. Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404: a modulator of endocannabinoid function. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 1134-1142.

13. Fernander-Ruiz J. Gonrales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. Handb. Exp. Pharmacol. 2005; 168: 479-507.

14. Fusco F.R., Martorana A., Giampa C. et al. Immunolocalization of CB1 receptor in rat striatal neurons: a confocal microscopy study. Synapse 2004; 53: 15-167.

15. Garcia-Arencibia M., Gonzalez S., de Lago E. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. Brain Res. 2007; 1134: 162-170.

16. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. J. Neurosci. 2005; 25: 10537-10545.

17. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. Nature 2007; 445: 643-647.

18. Lee J., Di Marzo V., Brotchie J.M. A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-Dopa induced locomotion in normal and reserpine-treated rats. Neuropharmacology 2006; 51: 557-565.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колесников Андрей Николаевич

- доктор мед. наук, профессор
- заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ФБГОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, г. Донецк
- Почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: Akolesnikov1972@gmail.com

Гридасова Елена Ивановна

- Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк. Донецкая народная республика
- к.мед.н., с.н.с., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Телефон: +7(949)-357-86 45
- e-mail: gridasowa@rambler.ru

Абрамова Елизавета Александровна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк. Донецкая народная республика.
- студент 6 курса, 2 лечебного факультета, 7 группы
- Телефон: +7(949)-316-53-01
- e-mail: abramovvvva@mail.com

УДК: 615.38:612.357.131+61.002.5

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.35.39.014

ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБМЕННОЙ ТРАНСФУЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ С ПОМОЩЬЮ ОБЪЯСНИМОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА. СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Чорноус Д. В., Борисова Я. В., Линчевский Г. Л., Головки О. К.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк,
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

Аннотация

Проведен анализ ретроспективного исследования новорожденных с гипербилирубинемией, перенесших ЭТ в течение 30 дней после рождения в период с 2015 по 2020 г. в одной из детских больниц. Для выявления факторов риска использовали как традиционный статистический анализ, так и современный объясняемый искусственный интеллект (ОИИ).

Цель: определить факторы риска, связанные с неблагоприятными последствиями при проведении обменной трансфузии (ОТ) при тяжелой неонатальной гипербилирубинемии.

Результаты: Всего было включено 188 случаев гипербилирубинемии (ГБ); выявлено 7 основных нежелательных явлений, включая гипергликемию (86,2%), переливание крови после ЭТ (50,5%), гипокальциемию (42,6%), гипонатриемию (42,6%), тромбоцитопению (38,3%), метаболический ацидоз (25,5%) и гипокалиемию (25,5%), и факторы риска их развития. Некоторые новые и интересные результаты были выявлены с помощью ОИИ.

Выводы: ОИИ не только показал лучшие результаты в прогнозировании неблагоприятных событий во время ЭТ, но и помог клиницистам глубже понять нелинейные взаимосвязи.

Ключевые слова: обменное переливание крови, неблагоприятные события, объяснимый искусственный интеллект, факторы риска

ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS DURING EXCHANGE TRANSFUSION FOR THE TREATMENT OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA USING EXPLICABLE ARTIFICIAL INTELLIGENCE. STATISTICAL OVERVIEW

Chernous D. V., Borisova Ya. V., Lynchevsky G. L., Golovko O. K.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk
State Medical University named after M. Gorky," Donetsk, Russian Federation,
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Neonatology

Abstract Objective: To understand the risk factors associated with adverse events during exchange transfusion (ET) in severe neonatal hyperbilirubinemia.

Study design: We conducted a retrospective study of infants with hyperbilirubinemia who underwent ET within 30 days of birth from 2015 to 2020 in a

children's hospital. Both traditional statistical analysis and state-of-the-art explainable artificial intelligence (XAI) were used to identify the risk factors.

Results: A total of 188 ET cases were included; 7 major adverse events, including hyperglycemia (86.2%), top-up transfusion after ET (50.5%), hypocalcemia (42.6%), hyponatremia (42.6%), thrombocytopenia (38.3%), metabolic acidosis (25.5%), and hypokalemia (25.5%), and their risk factors were identified. Some novel and interesting findings were identified by XAI.

Conclusions: XAI not only achieved better performance in predicting adverse events during ET but also helped clinicians to more deeply understand nonlinear relationships and generate actionable knowledge for practice.

Key words: *Exchange transfusion, Adverse events, Explainable artificial intelligence, Risk factors*

ВВЕДЕНИЕ

Желтуха – часто встречающееся состояние у новорожденных. Примерно у 60% доношенных и 80% и недоношенных новорожденных, соответственно, клиническая желтуха проявляется в первую неделю после рождения, но лишь у небольшой части из них (0,02% и 0,16% доношенных и недоношенных новорожденных) развивается тяжелая гипербилирубинемия [1]. При отсутствии эффективного лечения тяжелая гипербилирубинемия новорожденных может привести к неврологическим нарушениям, таким как энцефалопатия, или к летальному исходу [2].

Основными методами лечения билирубиновой энцефалопатии являются фототерапия и обменная трансфузия [3, 4]. Обменное переливание крови — это переливание крови, при котором кровь удаляется и заменяется кровью донора. Хотя в большинстве развитых стран ЭТ стала редким явлением, она остается частой процедурой экстренного спасения при тяжелой неонатальной гипербилирубинемии, особенно во многих развивающихся странах [5, 6]. ОТ эффективна и считается безопасной процедурой, однако она не лишена риска, и смертность варьирует от 0,5 до 3,3%, о чем сообщалось в одном из исследований [7]. Поэтому современные рекомендации по проведению ОТ основаны на балансе между риском энцефалопатии и неблагоприятными событиями, связанными с этой процедурой.

К распространенным нежелательным явлениям во время ОТ относятся гипергликемия, тромбоцитопения, гипокальциемия, гипокалемия или гиперкалиемия, метаболический ацидоз, которые можно контролировать и своевременно корректировать [8]. Хотя некоторые факторы риска этих нежелательных явлений были описаны в ряде исследований [7-10], при традиционном анализе данных были выявлены только факторы риска с линейной зависимостью для этих нежелательных явлений во время ОТ. Потенциальные преимущества новых технологий искусственного интеллекта (ИИ), применяемых в клинике, в последние годы стали захватывающими и глубокими [11]. Это также оказывает значительное влияние на оказание помощи новорожденным [12]. Целью данного исследования была оценка неблагоприятных событий во время ОТ при неонатальной гипербилирубинемии и выявление потенциальных факторов риска этих осложнений на основе современной технологии объяснимого искусственного интеллекта (ОИИ).

Хотя линейные модели исторически были популярны из-за их интерпретируемости, современные сложные модели машинного обучения часто достигают более высокой точности прогнозирования, поскольку они отражают сложные взаимодействия между переменными, а также отмечают нелинейные зависимости [13, 14]. В

дополнение к более высокой производительности современных моделей машинного обучения некоторые объясняющие методы искусственного интеллекта, такие как SHAP (SHapley Additive exPlanations), могут лучше демонстрировать нелинейные взаимосвязи (например, U-образные) [15, 16], а новые взаимосвязи, обнаруженные моделью, даже более ценны, чем применение самой модели [17]. В частности, обнаружение новых взаимосвязей может помочь медицинским работникам контролировать некоторые избегаемые риски или заранее подготовиться к определенным неизбежным рискам.

ПРЕДМЕТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы медицинские карты новорожденных, которым проводились обменные трансфузии для лечения тяжелой гипербилирубинемии в отделениях новорожденных детской больницы (Zhejiang University School of Medicine) в течение шести лет (с января 2015 г. по декабрь 2020 г.). Показания к ОТ и метод ОТ соответствовали китайским клиническим рекомендациям [18], в соответствии с которыми проводился двойной объемный обмен (150-160 мл/кг) в течение примерно 90-120 мин. Во время ОТ проводился мониторинг газов крови, глюкозы крови, электролитов, кальция крови и количества клеток крови. Характеристики пациента: пол, срок беременности, способ родов, оценка по шкале Апгар при рождении, вес при рождении, вес при поступлении, возраст при поступлении, группа крови родителей и ребенка, режим питания до ОТ, артерия и вена, используемые для ОТ, соответствующие лабораторные исследования: прямой билирубин (DBIL), непрямой билирубин (IBIL) и общий билирубин (TBIL), кальций, глюкоза, натрий, калий, лейкоциты, гемоглобин, pH, HCO₃, собирали в разные моменты времени до, во время и после ОТ.

В основу определения неблагоприятных событий положено

определение ВОЗ: "неожиданный и нежелательный инцидент, непосредственно связанный с уходом или услугами, предоставляемыми пациенту" [19], неблагоприятные события во время ОТ определялись по следующим количественным критериям, которые выходили за пределы нормального диапазона для новорожденных. Гипергликемия возникала при содержании глюкозы в сыворотке крови $> 7,2$ ммоль/л, метаболический ацидоз - при HCO₃ < 18 ммоль/л, гиперкалиемия - при содержании калия в сыворотке крови $\geq 5,5$ ммоль/л, гипокалиемия - при содержании калия в сыворотке крови $< 3,0$ ммоль/л, гипокальциемия - при содержании кальция в сыворотке крови $< 0,9$ ммоль/л, тромбоцитопения, если количество пластинок $< 100 \times 10^9$ /л, гипонатриемия, если натрий в сыворотке крови < 135 ммоль/л, цианоз, если SpO₂ $< 90\%$, и доза трансфузии, если снижение гемоглобина соответствовало клиническим показаниям к трансфузии. Мониторинг всех показателей во время ОТ проводился в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в Китае.

Новорожденные были разделены на группы в соответствии наличием/отсутствием специфических нежелательных явлений во время ОТ. Непрерывные переменные (такие как возраст и вес) пациентов были представлены как среднее $\pm$ SD и сравнивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Категориальные переменные (например, пол) представлялись в виде количества (процентов) и сравнивались с помощью теста хи-квадрат. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Несколько широко распространенных методов машинного обучения, таких как Random Forest, XGBoost, логистическая регрессия, Gaussian naïve Bayes и K-neighbors, были использованы для обучения модели машинного обучения на 70% данных и тестирования их на резервных 30% данных, которые были разделены

случайным образом. Эти пять моделей машинного обучения были взяты из пакета scikit-learn Python. Random Forest и XGBoost - алгоритмы на основе дерева решений. Логистическая регрессия - широко распространенный алгоритм контролируемого обучения, использующий логистические функции для прогнозирования вероятности бинарного исхода. Гауссовский байес - классификатор, основанный на теореме Байеса. К-соседи - это непараметрический классификатор, использующий метод контролируемого обучения, в котором для классификации или прогнозирования группировки отдельных точек данных используется близость.

В данном исследовании модель, показавшая наилучшие результаты, была усовершенствована с помощью метода интерпретации SHAP3, который представляет собой теоретико-игровой подход для объяснения вывода любой модели машинного обучения путем вычисления каждого признака для предсказания. При этом вычисляются точные значения SHAP для каждого признака. Значения SHAP аддитивны, они суммируются с выходом модели. Они также последовательны, то есть признаки, которые однозначно более важны, гарантированно будут иметь более высокое значение SHAP. Таким образом, значения SHAP являются последовательным и точным расчетом вклада каждого признака в прогноз модели. Сайт SHAP для алгоритмов на основе дерева решений (таких как Random Forest, XGBoost), называемый TreeExplainer, также расширяет локальные объяснения для непосредственного отражения парных взаимодействий. В данном исследовании более высокие значения SHAP означают большой вклад в риск неблагоприятных событий. Эта объясняемая модель машинного обучения помогает врачам понять факторы риска для одного прогноза, для одной переменной и для всего набора данных на разных уровнях с помощью подходов визуализации. Эти объяснения

способны генерировать знания, пригодные для практического применения человеком, для улучшения клинических исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании у 185 новорожденных было проведено 188 обменных трансфузий, что отражено в табл. 1. Среди них 112 (59,6%) были мужского пола. В целом 34 (18,1%) новорожденных были недоношенными, а средний гестационный возраст составил $37,93 \pm 1,63$ недели. Средний возраст при поступлении составил $6,42 \pm 3,97$ дня, а обменное переливание было проведено через $6,63 \pm 3,40$ ч после поступления. Из 188 случаев несовместимость по ABO была выявлена у 65 младенцев (34,6%), по резус-фактору - у 21 (11,2%), по G6PD - у 30 (16,0%), по MN - у 1 (0,5%), что является еще одной несовместимостью антигенов, которая встречается крайне редко. Билирубиновая энцефалопатия была диагностирована в 63 (33,5%) случаях, сепсис - в 22 (11,7%), анемия - в 15 (8%), НЭК (некротизирующий энтероколит) и гнойный менингит - в 2 (1,1%). Среди всех случаев у 185 (98,4%) наблюдались различные нежелательные явления, наиболее частыми из которых были гипергликемия (86,2%), затем анемия, потребовавшая дополнительного переливания крови после ОТ (50,5%), гипокальциемия (42,6%), гипонатриемия (42,6%), тромбоцитопения (38,3%), ацидоз (25,5%), гипокалиемия (25,5%), гиперкалемия (3,2%), судороги (2,7%) и цианоз (2,7%). Учитывая объем выборки, в данном исследовании были рассмотрены только 7 наиболее часто встречающихся нежелательных явлений.

Переменные, имеющие значимые различия между пациентами с 7 распространенными нежелательными явлениями во время ОТ и без них, представлены в табл. 2. Обратите внимание, что непосредственно связанные с этими побочными явлениями переменные, такие как уровень глюкозы крови при гипергликемии и уровень кальция сыворотки крови при

гипокальциемии, в данной таблице не приведены. Младший возраст является общим фактором риска этих нежелательных явлений, и существуют значительные различия между младенцами с тромбоцитопенией, гипокалиемией, дозированной трансфузией и гипокальциемией. Однако у доношенных и недоношенных новорожденных существенных различий по этим нежелательным явлениям не выявлено. У новорожденных женского пола чаще встречается гипокалиемия. Грудное вскармливание может снизить риск развития гипокалиемии и гипокальциемии. Отказ от кормления является фактором риска развития метаболического ацидоза и гипокальциемии. Вскармливание молочной смесью повышает риск развития гипокальциемии. Также не было отмечено существенной разницы в способе

родоразрешения и баллах по шкале Апгар в отношении нежелательных явлений во время ОТ. Различные этиологии гипербилирубинемии имеют разный риск развития различных побочных реакций. Несовместимость по системе АВО ассоциируется с более высоким риском метаболического ацидоза, но меньшим риском гипергликемии и гипонатриемии. RH несовместимость ассоциируется с повышенным риском гипокальциемии. Дефицит G6PD снижает риск гипокальциемии и гипокалиемии. Необходимо отметить - ОТ через бедренную артерию повышает риск развития гипокальциемии, в то время как ОТ через подмышечную артерию, бедренную вену и подколенную вену снижает риск развития гипергликемии, гипонатриемии и гипокалиемии.

Таблица 1

Исходные демографические данные

Характеристика	Значение
Общее количество ОТ	188
Мужской пол	112 (59,6%)
Гестационный возраст (недели)	37,93 ± 1,63
Преждевременные роды	34 (18,1%)
Роды путем кесарева сечения	66 (35,1%)
Оценка по шкале Апгар	9,88 ± 0,48
Масса тела при рождении (г)	3201,30 ± 429,75
Вес при поступлении (г)	3036,97 ± 430,53
Возраст при поступлении (дни)	6,42 ± 3,97
Продолжительность пребывания	9,31 ± 3,93
Этиология	
Неизвестная	96 (51,1%)
Несовместимость по системе АВО	65 (34,6%)
Дефицит G6PD	30 (16,0%)
Rh-несовместимость	21 (11,2%)
Несовместимость МН	1 (0,5%)
Другой диагноз	
Билирубиновая энцефалопатия	63 (33,5%)
Сепсис	22 (11,7%)
Анемия	15 (8%)
Некротизирующий энтероколит	2 (1,1%)
Гнойный менингит	2 (1,1%)
Обменная трансфузия (ОТ)	
Объем ЭТ (мл)	495,27 ± 78,59
Время ЭТ (минуты)	96,77 ± 18,82
TSB перед ЭТ	388,70 ± 107,66

<i>Продолжение таблицы 1</i>	
TSB во время ЭТ	253,41 ± 80,29
TSB после ЭТ	198,75 ± 62,13
TSB через 1 день после ЭТ	220,60 ± 58,95
Скорость обмена билирубина	0,48 ± 0,10
Нежелательные явления во время ЭТ	
Гипергликемия	162 (86,2%)
Требуется дополнительная трансфузия после ЭТ	95 (50,5%)
Гипокальциемия	80 (42,6%)
Гипонатриемия	80 (42,6%)
Тромбоцитопения	72 (38,3%)
Метаболический ацидоз	48 (25,5%)
Гипокалиемия	48 (25,5%)
Гиперкалиемия	6 (3,2%)
Судорги	5 (2,7%)

Среди пяти моделей машинного обучения наилучшие результаты в задачах предсказания 7 неблагоприятных событий показала модель XGBoost (подробная информация приведена в дополнительных таблицах S1 и S2). XGBoost расшифровывается как "Extreme Gradient Boosting" и представляет собой масштабируемую, распределенную модель машинного обучения с градиентным усилением дерева решений (GBDT), которая быстро и точно решает многие задачи науки о данных [20]. XGBoost широко используется специалистами в области машинного обучения для создания передовых решений в области науки о данных и доминирует над структурированными или табличными наборами данных в задачах классификации и регрессионного прогнозирования.

С помощью SHAP на рис. 1a-g показаны 10 лучших признаков (ранжированных от наиболее до наименее важных), способствовавших возникновению 7 неблагоприятных событий.

Каждая точка в каждом признаке соответствует отдельному случаю в наборе данных. Положение точки на горизонтальной оси указывает на влияние признака (значение SHAP, в данном

исследовании более высокие значения SHAP означают большой вклад в риск неблагоприятного события) на прогноз модели, а цвет точки отражает значение признака для данного случая (красный - более значимые, синий - менее). Толщина линии, состоящей из отдельных точек, определяется количеством примеров с данным значением. Отрицательное значение SHAP (вытянутое влево) свидетельствует о снижении риска неблагоприятных событий, положительное (вытянутое вправо) - о повышении риска неблагоприятных событий. Неудивительно, что все показатели, непосредственно связанные с неблагоприятными событиями (например, уровень глюкозы крови перед ОТ и гипергликемия), играли наиболее важную роль в прогностических моделях для каждого неблагоприятного события. Помимо переменных, имеющих статистически значимые, в интерпретируемой модели ИИ был выявлен ряд нелинейных взаимосвязей, которые помогут клиническому персоналу глубже понять эти риски. Подробные взаимосвязи 10 лучших признаков, выявленных с помощью ОИИ, представлены на дополнительных рисунках.

Таблица 2

Сравнение переменных с наличием и отсутствием неблагоприятных событий
при обменной трансфузии

Неблагоприятное событие	Переменные	Нет	Да	Значение Р
Гипергликемия 162 (86,2%)	Несовместимость по системе АВО	15 (57,7%)	50 (30,9%)	0,014
	Время ОТ	104,88 ± 20,81	95,47 ± 18,22	0,017
	ОТ артерия аксиллярная	5(19,2%)	5 (3,1%)	0,003
	Калий в сыворотке крови	3,87 ± 0,39	3,65 ± 0,53	0,046
Дополнительное переливание крови после от 95 (50.5%)	Церебральное кровоизлияние	1(3,8%)	42(25,9%)	0,025
	Возраст поступления	7,00 ± 4,04	5,85 ± 3,83	0,046
	Этиология не установлена	57(61,3%)	39(41,1%)	0,009
	IBIL при поступлении	431,34 ± 99,24	394,97 ± 113,56	0,021
	TBILbga при поступлении	528,25 ± 111,54	465,65 ± 122,34	< 0,001
	TBILbga перед ОТ	407,01 ± 107,13	370,78 ± 105,68	0,021
	Гемоглобин	142,83 ± 33,67	121,18 ± 29,40	< 0,001
	Возраст поступления	7,51 ± 3,64	4,94 ± 3,93	< 0,001
	Грудное вскармливание	76(70,4%)	37(46,2%)	0,001
	Кормление молочными смесями	9(8,3%)	21(26,2%)	0,002
Гипокальциемия 80 (42.6%)	Отсутствие питания	0(0,0%)	7(8,8%)	0,006
	Несовместимость RH	3(2,8%)	18(22,5%)	< 0,001
	Дефицит G6PD	25(23,1%)	5(6,2%)	0,003
	Этиология не установлена	64(59,3%)	32(40,0%)	0,014
	Время ОТ	99,31 ± 19,56	93,35 ± 17,32	0,032
	Скорость ОТ	5,09 ± 0,93	5,44 ± 1,02	0,014
	Бедренная артерия ОТ	21(19,4%)	29(36,2)	0,016
	TBILbga при поступлении	528,69 ± 95,60	453,31 ± 137,64	< 0,001
	TBILbga перед ОТ	409,50 ± 103,33	360,62 ± 107,63	0,002
	Бикарбонат сыворотки крови	21,83 ± 2,60	20,64 ± 2,71	0,003

Продолжение таблицы 2				
	Количество лейкоцитов	12,97 ± 4,77	17,01 ± 10,59	0,001
Гипонатриемия 80 (42.6%)	Несовместимость по системе ABO	45(41,7%)	20(25,0%)	0,026
	Бедренная вена ОТ	21(19,4%)	5(6,2%)	0,017
	Скорость обмена билирубина	046 ± 0,11	0,51 ± 0,08	0,004
Тромбоцитопения 72 (38.3%)	Возраст поступления	6,93 ± 4,14	5,58 ± 3,55	0,023
	TbIL при поступлении	453,56 ± 119,07	403,52 ± 102,60	0,004
	TbILbga Перед ОТ	404,76 ± 109,88	362,83 ± 99,35	0,009
	Гемоглобин	137,72 ± 32,73	122,49 ± 32,29	0,002
Метаболический ацидоз 48 (25.5%)	Беременность	G2(34,8%); G3(15,6%)	G2(13,3%); G3(31,1%)	0,021
	Не кормить	2 (1,4%)	5 (10,4%)	0,017
	Несовместимость по системе ABO	40(28,6%)	25(52,1%)	0,005
	Кальций сыворотки крови	1,17 ± 0,12	1,13 ± 0,11	0,025
	Количество лейкоцитов	13,98 ± 6,92	16,75 ± 10,43	0,039
Гипокалиемия 48 (25.5%)	Пол (женский)	50(35,7%)	26(54,2%)	0,038
	Возраст поступления	7,00 ± 3,98	4,73 ± 3,42	0,001
	Грудное вскармливание	91(65,0%)	22(45,8%)	0,030
	Дефицит G6PD	28(20,0%)	2(4,2%)	0,018
	Попliteальная вена ОТ	20(14,5%)	0(0,0%)	0,010
	TbILbga перед ОТ	398,06 ± 105,39	361,42 ± 110,65	0,042
	Кальций сыворотки крови	1,18 ± 0,11	1,11 ± 0,14	0,001

a - переменная с подстрочным индексом bga указывает на то, что переменная измерялась с помощью анализатора газов крови, чтобы отличить ее от биохимических показателей

Для гипергликемии статистический анализ и ОИИ показали, что высокий уровень глюкозы в крови перед ОТ, несовместимость по ABO, время ОТ и содержание калия в сыворотке крови являются важными факторами риска. ОИИ также показал, что количество тромбоцитов и объем ОТ

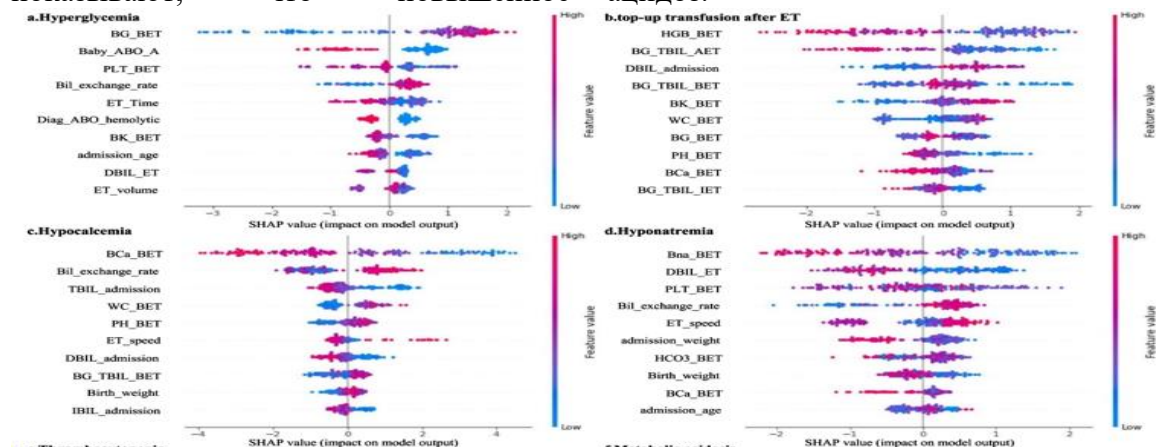
являются факторами риска развития гипергликемии. На рис. 2a-b эти две переменные демонстрируют нелинейную зависимость и взаимодействие с другой связанной переменной. Как большие, так и малые объемы ЭТ увеличивают риск гипергликемии. Только небольшой

диапазон -около 500 мл - снижает риск. Неожиданно низкое количество тромбоцитов, особенно при более низком уровне глюкозы в крови, коррелирует с более высоким риском гипергликемии. Однако более высокое количество тромбоцитов при более низком уровне глюкозы в крови может снизить риск.

В отношении донорской трансфузии после ОТ статистический анализ показал только, что более низкие IBIL и TBIL способствуют этому неблагоприятному событию, но ОИИ выявил, что более высокий DBIL у младенцев и более низкий TBIL способствуют этому неблагоприятному событию.

Хотя между различными режимами кормления и при наличии гиперкальциемией и без нее имелись существенные различия, ОИИ не включил их в число значимых факторов прогноза гипокальциемии. При традиционном статистическом анализе основное внимание уделялось короткому времени ОТ и более высокой скорости ОТ, в то время как ОИИ показал, что скорость обмена билирубина при ОТ > 0,5 является более важным фактором риска гипокальциемии, как показано на рис. 3а. Риск гипокальциемии первоначально снижается с увеличением скорости ОТ, но значительно возрастает, когда скорость ОТ превышает 6,3 мл/мин, как показано на рис. 3б. Как ОИИ, так и традиционный анализ показывают, что повышенное

количество лейкоцитов является фактором риска развития гипокальциемии. ОИИ также выявил связь между рН крови и гиперкальциемией. За исключением скорости обмена билирубина среди 3 рисков, выявленных статистическим анализом для гипонатриемии, ОИИ показал более сложные взаимосвязи между переменными и гипонатриемией, такие как скачкообразное изменение паттерна при количестве тромбоцитов около $300 \times 10^9/\text{л}$. HCO₃ также показала обратную U-образную зависимость от гипонатриемии. Кроме снижения гемоглобина, выявленного с помощью статистического анализа, тромбоцитопении способствуют повышение бикарбоната сыворотки крови, повышение уровня калия в сыворотке крови, повышение уровня лейкоцитов и снижение уровня кальция в сыворотке крови по данным ОИИ. Была выявлена неожиданная зависимость между метаболическим ацидозом и временем ожидания ОТ после поступления, как показано на рис. 4а. По-видимому, проведение ОТ через 5 ч после поступления позволит контролировать возникновение ацидоза. С более высоким риском развития ацидоза во время ЭТ была связана третья степень тяжести (рис. 4б). По исходным данным, в этой когорте 40% новорожденных с третьей беременностью против 11% со второй беременностью имели метаболический ацидоз.



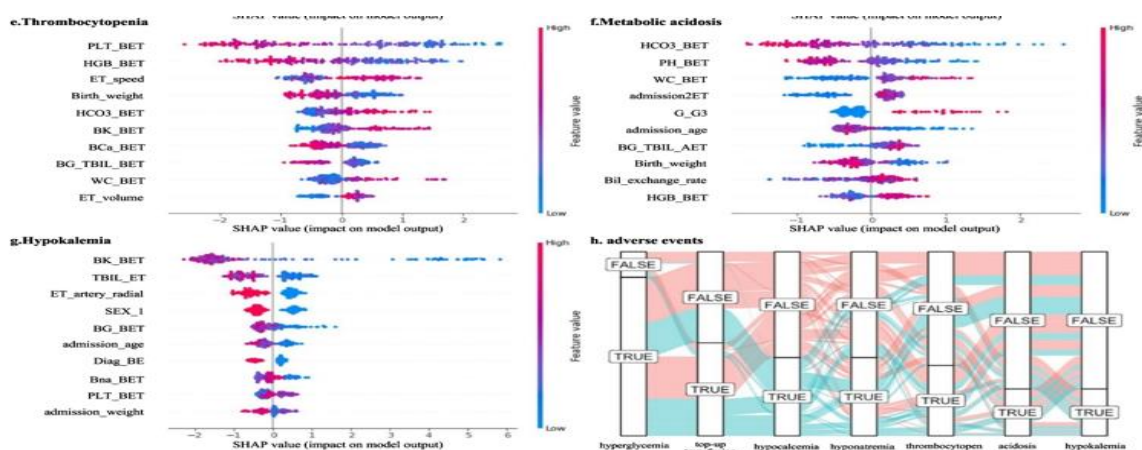


Рисунок 1 – 10 наиболее важных переменных, определенных по ОИИ для 7 неблагоприятных событий во время ЭТ при гипербилирубинемии у новорожденных. а гипергликемия; б переливание крови после ЭТ; в гипокальциемия; д гипонатриемия; е тромбоцитопения; ф метаболический ацидоз; г гипокалиемия; h аллювиальная диаграмма среди этих неблагоприятных событий. Младенцы с гипокальциемией и без нее представлены разными цветами

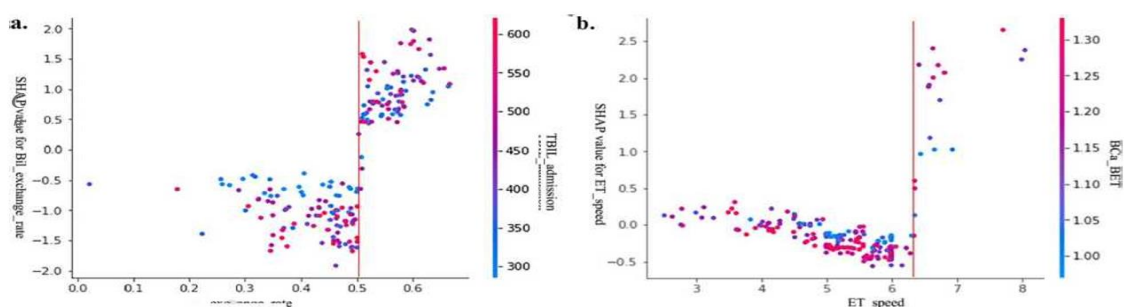


Рисунок 2 – Два нелинейных фактора риска развития гипергликемии во время ЭТ, выявленные с помощью объясняемого искусственного интеллекта. а объем ЭТ с зависимостью в виде ямы; б низкий уровень глюкозы в крови у младенцев с низким уровнем тромбоцитов - фактор риска развития гипергликемии. Случаи окрашены в соответствии со значением переменной взаимодействия, показанной

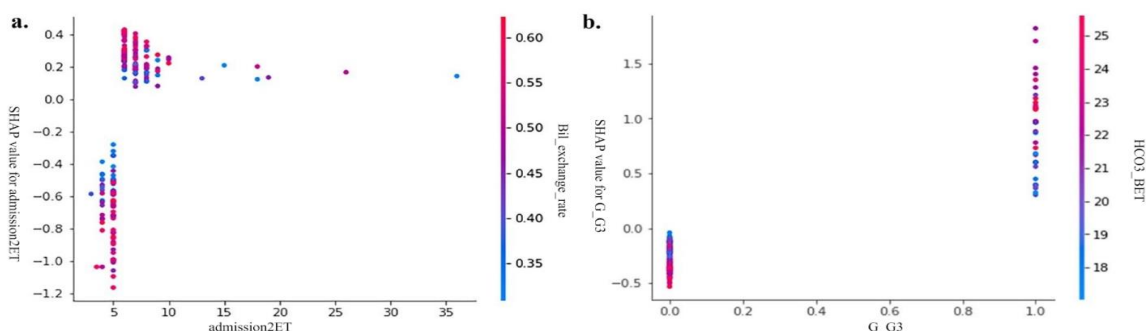


Рисунок 3 – Два фактора риска, для которых ХАИ обеспечивает четкий порог (красная линия) для контроля риска на практике. а Показатель обмена билирубина < 0,5 может эффективно снизить риск гипокальциемии; б контроль скорости ЭТ до менее 6,3 мл/мин также может снизить риск гипокальциемии

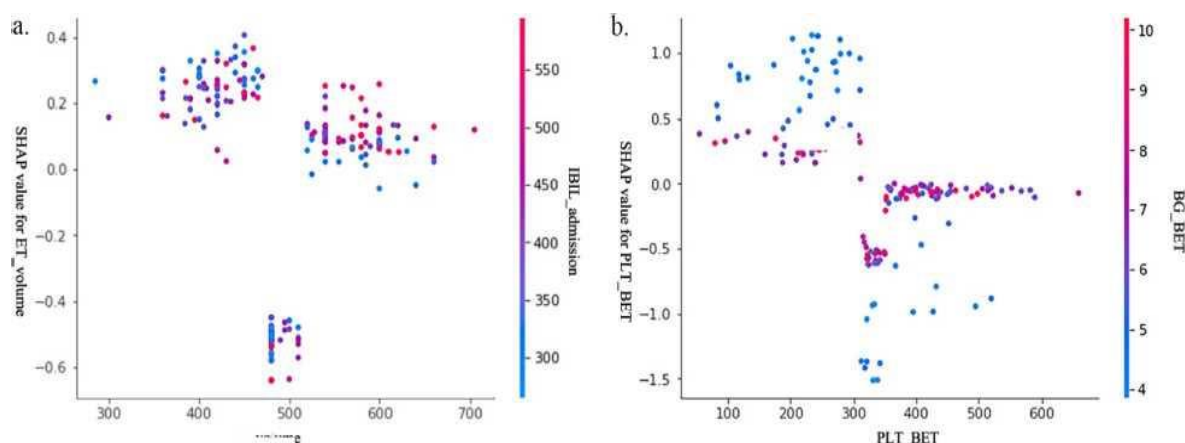


Рисунок 4 – Два неожиданных фактора риска развития метаболического ацидоза. **а** Время ожидания ЭТ, по-видимому, связано с метаболическим ацидозом. **б** Третья беременность имеет более высокий риск совпадения с метаболическим ацидозом во время ЭТ

ВЫВОДЫ

С развитием медицины в области методов профилактики эритроblastоза и широким распространением фототерапии количество проводимых ОТ снизилось [21, 22]. Следствием этого является то, что клинический опыт выполнения данной процедуры очень мал несмотря на то, что во многих экстренных случаях она является необходимым мероприятием для спасения жизни [23]. Это также затрудняет точный учет случаев ОТ в клинике. Число случаев в данном исследовании ($n = 188$) невелико, но это все же самая большая когорта из всех опубликованных за последние годы [7-10]. Для моделей машинного обучения размер обучающей выборки имеет решающее значение. В данном исследовании среднее значение AUC XGBoost составило 0,71, что не является идеальным показателем из-за ограниченного объема обучающих данных. Однако полученные результаты значительно лучше, чем у широко используемой модели логистической регрессии. Таким образом, мы считаем, что дополнительные знания могут быть получены при углубленном объяснении такой модели с помощью SHAP.

Обменная трансфузия, как особый вид переливания крови, может иметь как возможные неблагоприятные события, присущие обычной трансфузии, так и свои специфические неблагоприятные события, особенно при проведении ее у новорожденных. Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой частоте неблагоприятных событий, связанных с ОТ при гипербилирубинемии новорожденных.

Большинство из них являются бессимптомными, преходящими и поддающимися лечению лабораторными отклонениями. Игнорировать эти побочные явления - несерьезно, поскольку эти лабораторные отклонения могут привести к таким тяжелым осложнениям, как остановка сердца и судороги [24]. Вопрос о том, в какой степени можно предотвратить неблагоприятные события, связанные с ОТ, является спорным [25]. Данное исследование показало, что объясняющий искусственный интеллект не только обеспечивает более высокую эффективность, но и может помочь врачам глубже понять нелинейные взаимосвязи между различными клиническими показателями и неблагоприятными событиями, связанными с ОТ.

В данном исследовании мы объединили высокоточные ML-модели и современные методы локального объяснения, что позволило систематически изучать риски неблагоприятных событий во время ОТ. В данном исследовании высокая точность необходима, но недостаточна; объяснение моделей также важно для построения гипотез. ОИИ неоднократно выявлял ряд факторов риска, которые также были определены с помощью традиционных статистических моделей [7-10]. Однако некоторые факторы не показали существенных различий при традиционном статистическом анализе, например, выявленное с помощью ОИИ повышение прямого билирубина увеличивало риск повторной трансфузии после ОТ. Этот результат также подтверждается результатами базового исследования, в котором было показано, что прямой билирубин провоцирует развитие анемии [26]. Поскольку прямой билирубин и общий билирубин оказывают противоположное влияние на риск повторной трансфузии, соотношение прямого и общего билирубина может быть использовано в качестве более значимого показателя связанного с этим риска.

Четкий порог, а не традиционная корреляция, в большей степени способствует получению действенных клинических знаний для эффективного контроля рисков. ОИИ, который может представлять четкий порог, как показано на рис. 3, дает еще одно преимущество при использовании его для анализа клинических данных. Знания о том, как контролировать скорость ОТ, чтобы она не превышала 6,3 мл/мин является четким, однозначным и применимым для клиницистов, в отличие от традиционного анализа только одного коэффициента корреляции.

ОИИ может выявить некоторые новые взаимосвязи, которые могут быть пропущены при традиционном статистическом анализе из-за нелинейных связей или простого дисбаланса распределений. Такие новые связи должны

вдохновить исследователей на их дальнейшее изучение. Многие из этих связей показаны на дополнительных рисунках.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, для построения ИИ-модели использовалось ограниченное число случаев, и общая производительность модели не очень высока. Поэтому в будущем необходимо проводить обучение и валидацию на внешних данных.

СОКРАЩЕНИЯ

ОТ: Обменная трансфузия; ОИИ: объяснимый искусственный интеллект; SHAP: Аддитивные объяснения SHapley; TBIL: общий билирубин; IBIL: непрямой билирубин; DBIL: Прямой билирубин; G6PD: Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. J Perinatol. 2022;2022:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>.
2. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RF, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. J Perinatol. 2009 Feb;29 Suppl 1:S8-13. doi: 10.1038/jp.2008.214. PMID: 19177063.
3. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. Semin Perinatol. 2011 Jun;35(3):175-84. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.013. PMID: 21641492.
4. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;11(3):214-24. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.002. PMID: 16603425.
5. Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. World J Pediatr. 2009 Feb;5(1):51-5. doi: 10.1007/s12519-009-0009-2. Epub 2009 Jan

27. Erratum in: *World J Pediatr.* 2009 May;5(2):88. Ogunlesi, Titus A [corrected to Ogunlesi, Tinuade A]. PMID: 19172333.

6. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020 Oct;16(5):480-493. doi: 10.1007/s12519-020-00339-3. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052364.

7. Sabzehei M K, Basiri B, Shokouhi M, Torabian S. Complications of Exchange Transfusion in Hospitalized Neonates in Two Neonatal Centers in Hamadan, A Five-Year Experience. *J Compr Ped.* 2015;6(2):e20587. <https://doi.org/10.17795/commprepd-20587>.

8. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):626-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.054. PMID: 15126997.

9. Chacham S, Kumar J, Dutta S, Kumar P. Adverse events following blood exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A prospective study. *J Clin Neonatol.* 2019;8:79. DOI:10.4103/jcn.JCN_96_18.

10. Behjati Sh, Sagheb S, Aryasepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 2009 Jan;76(1):83-5. doi: 10.1007/s12098-009-0033-1. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19391007.

11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259. PMID: 30943338.

12. McAdams RM, Kaur R, Sun Y, Bindra H, Cho SJ, Singh H. Predicting clinical outcomes using artificial intelligence and machine learning in neonatal intensive care units: a systematic review. *J Perinatol.* 2022 Dec;42(12):1561-1575. doi: 10.1038/s41372-022-01392-8. Epub 2022 May 13. PMID: 35562414.

13. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirigos A.

Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1559-1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224757; PMCID: PMC9847512.

14. Tomašev, N., Harris, N., Baur, S. et al. Use of deep learning to develop continuous-risk models for adverse event prediction from electronic health records. *Nat Protoc* 16, 2765–2787 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00513-5>.

15. Zhang K, Zhang Y, Wang M. A unified approach to interpreting model predictions *Scott. Nips.* 2012;16:426–30.

16. Lundberg SM, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin JM, Nair B, Katz R, Himmelfarb J, Bansal N, Lee SI. From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees. *Nat Mach Intell.* 2020 Jan;2(1):56-67. doi: 10.1038/s42256-019-0138-9. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32607472; PMCID: PMC7326367.

17. Hu Y, Gong X, Shu L, Zeng X, Duan H, Luo Q, Zhang B, Ji Y, Wang X, Shu Q, Li H. Understanding risk factors for postoperative mortality in neonates based on explainable machine learning technology. *J Pediatr Surg.* 2021 Dec;56(12):2165-2171. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.057. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33863558.

18. Subspecialty Group of Neonatology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. [The experts consensus on the management of neonatal hyperbilirubinemia]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014 Oct;52(10):745-8. Chinese. PMID: 25537539.

19. World Alliance For Patient Safety Drafting Group; Sherman H, Castro G, Fletcher M; World Alliance for Patient Safety; Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, Koss R, Lewalle P, Loeb J, Perneger T, Runciman W, Thomson R, Van Der Schaaf T, Virtanen M. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *Int J Qual Health Care.* 2009 Feb;21(1):2-8. doi: 10.1093/intqhc/mzn054. PMID: 19147595; PMCID: PMC2638753.

20. Peter Gachoki, Moses Mburu, Moses Muraya. Predictive Modelling of Benign and Malignant Tumors Using Binary Logistic, Support Vector Machine and Extreme Gradient Boosting Models. American Journal of Applied Mathematics and Statistics. 2019; 7(6):196-204. doi: 10.12691/ajams-7-6-2.

21. Zhang M, He Y, Tang J, Dong W, Zhang Y, Zhang B, Wan H, Deng Q, Guan L, Xia B, Chen Z, Ge M, Zhao J, Li W, Pei J, Qu Y, Mu D. Intensive phototherapy vs. exchange transfusion for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a multicenter retrospective cohort study. Chin Med J (Engl). 2022 Feb 15;135(5):598-605. doi: 10.1097/CM9.0000000000001962. PMID: 35274627; PMCID: PMC8920423.

22. Arnolda, G., Thein, A.A., Trevisanuto, D. et al. Evaluation of a simple intervention to reduce exchange transfusion rates among inborn and outborn neonates in Myanmar, comparing pre- and post-intervention rates. BMC Pediatr 15, 216 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0530-5>.

23. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. Arch Argent Pediatr. 2016 Apr;114(2):191-2. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.191. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079400.

24. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, Kpa M, McMannen T, Reyes I, Zimmerman KO, Clark RH, Greenberg RG. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. J Perinatol. 2020 Oct;40(10):1506-1512. doi: 10.1038/s41372-020-0642-0. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152492; PMCID: PMC8021453.

25. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics. 1997 May;99(5):E7. doi: 10.1542/peds.99.5.e7. PMID: 9113964.

26. Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauermann C, et al. Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. Hepatology. 2015;61:275-84. DOI:10.1002/hep.27338.

27. Zhu, S., Zhou, L., Feng, Y. et al. Understanding the risk factors for adverse events during exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia using explainable artificial intelligence. BMC Pediatr 22, 567 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03615-5>.

REFERENCES

1. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. J Perinatol. 2022;2022:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>.

2. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RF, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. J Perinatol. 2009 Feb;29 Suppl 1:S8-13. doi: 10.1038/jp.2008.214. PMID: 19177063.

3. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. Semin Perinatol. 2011 Jun;35(3):175-84. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.013. PMID: 21641492.

4. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;11(3):214-24. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.002. PMID: 16603425.

5. Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. World J Pediatr. 2009 Feb;5(1):51-5. doi: 10.1007/s12519-009-0009-2. Epub 2009 Jan 27. Erratum in: World J Pediatr. 2009 May;5(2):88. Ogunlesi, Titus A [corrected to Ogunlesi, Tinuade A]. PMID: 19172333.

6. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. World J Pediatr. 2020 Oct;16(5):480-493. doi: 10.1007/s12519-020-00339-3. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052364.

7. Sabzehei M K, Basiri B, Shokouhi M, Torabian S. Complications of Exchange Transfusion in Hospitalized Neonates in Two

Neonatal Centers in Hamadan, A Five-Year Experience. *J Compr Ped*. 2015;6(2):e20587. <https://doi.org/10.17795/commprepd-20587>.

8. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*. 2004 May;144(5):626-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.054. PMID: 15126997.

9. Chacham S, Kumar J, Dutta S, Kumar P. Adverse events following blood exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A prospective study. *J Clin Neonatol*. 2019;8:79. DOI:10.4103/jcn.JCN_96_18.

10. Behjati Sh, Sagheb S, Aryasepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*. 2009 Jan;76(1):83-5. doi: 10.1007/s12098-009-0033-1. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19391007.

11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259. PMID: 30943338.

12. McAdams RM, Kaur R, Sun Y, Bindra H, Cho SJ, Singh H. Predicting clinical outcomes using artificial intelligence and machine learning in neonatal intensive care units: a systematic review. *J Perinatol*. 2022 Dec;42(12):1561-1575. doi: 10.1038/s41372-022-01392-8. Epub 2022 May 13. PMID: 35562414.

13. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirigos A. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1559-1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224757; PMCID: PMC9847512.

14. Tomašev, N., Harris, N., Baur, S. et al. Use of deep learning to develop continuous-risk models for adverse event prediction from electronic health records. *Nat Protoc* 16, 2765–2787 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00513-5>.

15. Zhang K, Zhang Y, Wang M. A unified approach to interpreting model predictions. *Scott. Nips*. 2012;16:426–30.

16. Lundberg SM, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin JM, Nair B, Katz R, Himmelfarb J, Bansal N, Lee SI. From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees. *Nat Mach Intell*. 2020 Jan;2(1):56-67. doi: 10.1038/s42256-019-0138-9. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32607472; PMCID: PMC7326367.

17. Hu Y, Gong X, Shu L, Zeng X, Duan H, Luo Q, Zhang B, Ji Y, Wang X, Shu Q, Li H. Understanding risk factors for postoperative mortality in neonates based on explainable machine learning technology. *J Pediatr Surg*. 2021 Dec;56(12):2165-2171. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.057. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33863558.

18. Subspecialty Group of Neonatology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. [The experts consensus on the management of neonatal hyperbilirubinemia]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014 Oct;52(10):745-8. Chinese. PMID: 25537539.

19. World Alliance For Patient Safety Drafting Group; Sherman H, Castro G, Fletcher M; World Alliance for Patient Safety; Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, Koss R, Lewalle P, Loeb J, Perneger T, Runciman W, Thomson R, Van Der Schaaf T, Virtanen M. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *Int J Qual Health Care*. 2009 Feb;21(1):2-8. doi: 10.1093/intqhc/mzn054. PMID: 19147595; PMCID: PMC2638753.

20. Peter Gachoki, Moses Mburu, Moses Muraya. Predictive Modelling of Benign and Malignant Tumors Using Binary Logistic, Support Vector Machine and Extreme Gradient Boosting Models. *American Journal of Applied Mathematics and Statistics*. 2019; 7(6):196-204. doi: 10.12691/ajams-7-6-2.

21. Zhang M, He Y, Tang J, Dong W, Zhang Y, Zhang B, Wan H, Deng Q, Guan L, Xia B, Chen Z, Ge M, Zhao J, Li W, Pei J, Qu Y, Mu D. Intensive phototherapy vs. exchange transfusion for the treatment of neonatal

hyperbilirubinemia: a multicenter retrospective cohort study. Chin Med J (Engl). 2022 Feb 15;135(5):598-605. doi: 10.1097/CM9.0000000000001962. PMID: 35274627; PMCID: PMC8920423.

22. Arnolda, G., Thein, A.A., Trevisanuto, D. et al. Evaluation of a simple intervention to reduce exchange transfusion rates among inborn and outborn neonates in Myanmar, comparing pre- and post-intervention rates. BMC Pediatr 15, 216 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0530-5>.

23. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. Arch Argent Pediatr. 2016 Apr;114(2):191-2. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.eng.191. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079400.

24. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, Kpa M, McMannen T, Reyes I, Zimmerman KO, Clark RH, Greenberg RG. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. J Perinatol. 2020 Oct;40(10):1506-1512. doi: 10.1038/s41372-020-0642-0. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152492; PMCID: PMC8021453.

25. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics. 1997 May;99(5):E7. doi: 10.1542/peds.99.5.e7. PMID: 9113964.

26. Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauermann C, et al. Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. Hepatology. 2015;61:275–84. DOI:10.1002/hep.27338.

27. Zhu, S., Zhou, L., Feng, Y. et al. Understanding the risk factors for adverse events during exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia using explainable artificial intelligence. BMC Pediatr 22, 567 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03615-5>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чорнос Дмитрий Владимирович

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Телефон: +7(949)-327-74-96
- e-mail: dimon.black@mail.ru

Борисова Яна Владимировна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

Линчевский Георгий Леонидович

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- к.мед.н.
- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

Головко Ольга Кузьминична

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- к.мед.н.
- доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

УДК 618.3-06-009.24-07:575

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.45.20.015

ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Джоджуа Т.В., Говоруха И.Т.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Актуальность. Основной особенностью синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неудержимость процесса повреждения жизненно-важных органов от утраты их способности к поддержанию жизненных функций до структурных органических повреждений, что создает необходимость в формировании нового направления интенсивной терапии – профилактики прогрессирования полиорганных нарушений.

Цель работы заключалась в улучшении результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией наложившейся на хроническую гипертензию путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования.

Материал и методы. Наблюдали 88 (16,73%) пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД) и 102 (19,39%) беременные, у которых ПЭ развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ). В качестве базисного гипотензивного препарата использовался допегит - 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция (нифедипин по 5-10 мг через рот, коринфар ретард по 20-40 мг/сут.). Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Результаты. Были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в (51,60%), в контрольной группе (26,70%). Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

Выводы. Применение разработанной индивидуально ориентированной технологии диагностики и интенсивной терапии полиорганных нарушений у больных преэклампсией, наложившейся на хроническую гипертензию, позволила снизить материнскую смертность с 1,8 % до 0,68 %, сократить продолжительность регресса СПОН с 12 до 3 суток и продолжительность ИВЛ с 3-4 суток до 2 часов.

Ключевые слова: преэклампсия, хроническая гипертензия, профилактика полиорганных нарушений, генетика

MULTIPLE ORGAN DISORDERS IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA – A NEW DIRECTION OF INTENSIVE CARE

Jojua T.V., Govorukha I.T.

Federal state Budgetary Educational Institution of Higher Education «Donetsk State Medical University named after M. Gorky», Donetsk

Topicality. The main feature of the syndrome of multiple organ disorders in patients with preeclampsia against the background of extragenital pathology is the irrepressibility of the process of damage to vital organs from the loss of their ability to maintain vital functions to structural organ damage, which creates the need for the formation of a new direction of intensive care - the prevention of the progression of multiple organ disorders.

The aim of the work was to improve the results of intensive care of patients with preeclampsia superimposed on chronic hypertension by preventing multiple organ disorders based on clarifying the mechanisms of their formation.

Material and methods. There were 88 (16.73%) patients with dysfunction of the autonomic nervous system (VVD) and 102 (19.39%) pregnant women who developed PE against the background of hypertension (GB). As a basic antihypertensive drug, dopegit was used - 2-4 g / day. Along with this, calcium antagonists were used (nifedipine 5-10 mg by mouth, corinfar retard 20-40 mg / day). To detect mutations (polymorphisms), genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the DNA-Express-Blood reagent manufactured by SPF Litech (Moscow, Russia) was analyzed. The analysis of polymorphic DNA loci was carried out by polymerase chain reaction (PCR) of DNA synthesis followed by electrophoretic detection.

Outcomes. Three genotypes have been established: two homozygous, one for allele D, the other for allele I, and heterozygous for both alleles D and I. Distinctive features of the genetic characteristics of pregnant women with PE are the lowest concentration of the I/I ACE genotype (12.90%) compared to women in the control group (30.00%), this genotype acts as a protective factor in the development of PE. The highest frequency of the D/D genotype took place in (51.60%), in the control group (26.70%). Prediction of an unfavorable course of pregnancy can be expected in women with the genetic marker D ACE.

Conclusions. The use of individually developed technology and diagnostics and intensive care of multiple organ disorders in patients with preeclampsia, superimposed on chronic hypertension, made it possible to reduce maternal mortality from 1.8% to 0.68%, reduce the duration of SPON regression from 12 to 3 days and the duration of mechanical ventilation from 3-4 days to 2 hours.

Keywords: *preeclampsia, chronic hypertension, prevention of multiple organ disorders, genetics*

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Преэклампсия развивается у 6-12% здоровых беременных и у 20-80% беременных на фоне экстрагенитальной патологии [1,2]. В основе формирования полиорганных нарушений лежат типовые процессы поражения органов и тканей

агрессивными медиаторами критического состояния, а инициирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспалительного ответа у пациенток с преэклампсией может иметь различные механизмы, в том числе их сочетание: генетические, ишемически-реперфузионные, инфекционные,

аутоиммунные [3-7]. Основной особенностью синдрома полиорганых нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неукротимость процесса повреждения жизненно-важных органов от утраты их способности к поддержанию жизненных функций до структурных органных повреждений, что создает необходимость в формировании нового направления интенсивной терапии – профилактики прогрессирования полиорганых нарушений [8-14].

Цель работы заключалась в улучшении результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией наложившейся на хроническую гипертензию путем профилактики полиорганых нарушений на основании уточнения механизмов их формирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией. В процессе обследования были сформированы группа сравнения (233 беременные) (2 группа - традиционный подход к диагностике, анестезии и ИТ) и основная группа (293 беременные) (1 группа - применялась разработанная нами программа профилактики полиорганых нарушений). В зависимости от вида экстрагенитальной патологии или осложнения беременности пациентки основной группы и группы сравнения были стратифицированы на 11 подгрупп. Кроме того, была обследована группа соматически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа). Наблюдали 88 (16,73%) пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД) и 102 (19,39%) беременные, у которых ПЭ развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ). В качестве базисного гипотензивного препарата использовался допегит - 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция (нифедипин по 5-10 мг через рот или под язык, коринфар ретард по 20-40 мг/сут.). Задержку внутриутробного развития плода на 2-3

недели наблюдали у 28 беременных в 1 группе и у 31 беременной во второй группе.

Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). В работе были использованы диагностические тест-системы «SNP-экспресс»: «Инсерции/делеции Alu-элемента в гене ангиотензин I – превращающего фермента ACE Alu Ins/Del I>D» и «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T)» с двумя парами аллель-специфичных праймеров, разработанные НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica For Windows 7.0». Все количественные величины представлены в виде $M \pm sd$ (средняя арифметическая $\pm$ стандартное отклонение); Me (медиана), $Min - Max$ (минимальное – максимальное значение). При – сравнении зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона. Для оценки влияния определенных факторов на развитие клинических событий были использованы расчеты отношения рисков – (RR) и шансов – (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Причины развития ПЭ зависят от многих факторов и до конца не изучены. В результате проведенного генетического

исследования у больных с ПЭ были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I

ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в (51,60%), в контрольной группе (26,70%) (табл.).

Таблица

Результаты проведенного генетического исследования у больных с ПЭ

Генотипы	Случаи (n=62)		Контроль (n=30)		P (F)	OR	95% ДИ	χ^2 df P (χ^2)
	n	%	n	%				
I/I	8	12,9	9	30,0	0,034	0,346	0,118-1,015	6,4
I/D	22	35,5	13	43,3	0,138	0,719	0,295-1,751	2
D/D	30	51,6	8	26,7	0,014	2,933	1,134-7,586	0,04

Полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении генетического маркера I/D ACE в формировании артериальной гипертензии, одного из ведущих симптомов ПЭ. У беременных, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы D/D и I/D), уровень систолического АД 160 ± 15 мм рт. ст., диастолического 95 ± 10 мм рт. ст., статистически ($p \leq 0,05$) достоверно выше аналогичных показателей пациенток с низкопродуктивным генотипом I/I ACE: систолического АД 120 ± 10 мм рт. ст. и диастолического АД 80 ± 10 мм рт. ст.

Проведенные исследования выявили, что генетический маркер I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии и содержанием креатинина плазмы у беременных. Пациентки с генотипом D/D ACE отличались более высоким содержанием белка в моче ($3,0 \pm 0,7$) г/л, по сравнению ($p=0,003$) с беременными с генотипом I/I ACE ($1,4 \pm 0,3$). Уровень креатинина у женщин с генотипом D/D ACE составлял ($240,8 \pm 64,2$) мкмоль/л, что статистически ($p=0,002$) достоверно выше аналогичного показателя беременных с генотипом I/I ACE ($148,3 \pm 42,4$) мкмоль/л.

В патогенезе артериальной гипертензии ПЭ увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы и развивающаяся стойкая вазоконстрикция является одним из ведущих звеньев патогенеза.

Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

ВЫВОДЫ

Разработана индивидуально ориентированная технология диагностики и интенсивной терапии полиорганых нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии, которая включала: тестирование генов предрасположенности, диагностику и компенсацию экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести полиорганых нарушений и своевременное родоразрешение. Это позволило снизить материнскую смертность с 1,8 % до 0,68 %, интранатальную смертность в 5,2 раза, раннюю неонатальную смертность в 1,6 раза, увеличить срок безопасной пролонгации беременности с 3 до 11 суток, сократить продолжительность регресса

СПОН с 12 до 3 суток и продолжительность ИВЛ с 3-4 суток до 2 часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворожищева А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.

2. Преэклампсия: руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М.: GEOTAR-медиа, 2010. – 576 с.

3. Радьков О. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертензии у беременных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01: 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 48 с.

4. Arngrimsson R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.

5. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С. Генетические факторы развития преэклампсии // *Вестник ИвГМА*. 2015. №3. С. р. 13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-razvitiya-preeklampsii> (дата обращения: 08.06.2023).

6. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страбловская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный мед. журн.* 2015; 3:29–30.

7. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI:10.1155/2014/910751.

8. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21:1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191.

9. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI:10.1080/10641963.2016.1200595.

10. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009.

11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003.

12. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9.

13. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.

14. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22.

REFERENCES

1. Vorozhishcheva, A. YU. *Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii v populyaciyah razlichnogo etnicheskogo proiskhozhdeniya* [Genetic factors of preeclampsia development in populations of different ethnic origin]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 03.02.07 / Vorozhishcheva Anna YUr'evna. – Tomsk, 2014. – 24 s.

2. *Preeklampsiya* [Preeclampsia]: rukovodstvo / pod red. G. T. Suhikh, L. E. Murashko. – M.: GEOTAR-media, 2010. – 576 s.

3. Rad'kov, O. V. *Molekulyarno-geneticheskie aspekty patogeneza, kliniki,*

profilaktiki i lecheniya arterial'noj gipertonii u beremennyh [Molecular and genetic aspects of pathogenesis, clinic, prevention and treatment of arterial hypertension in pregnant women]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.01: 14.03.03 / Rad'kov Oleg Valentinovich. – M., 2012. – 48 s.

4. Arngrimsson, R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.

5. Fetisova I.N., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Ratnikova S.Yu., Smirnova E.V., Fetisov N.S. Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii [Genetic factors of preeclampsia development] // *Vestnik IvGMA.* 2015. №3, p. 13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-razvitiya-preeklampsii> (data obrashheniya: 08.06.2023).

6. Frolova N.I., Belokrinickaya T.E., Strambovskaya N.N. Molekulyarno-geneticheskie prediktory oslozhnenij beremennosti u molodyh zdorovyh zhenshchin [Molecular genetic predictors of pregnancy complications in young healthy women]. *Dal'nevostochnyj med. zhurn.* 2015; 3:29–30.

7. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI:10.1155/2014/910751.

8. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21:1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191.

9. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI:10.1080/10641963.2016.1200595.

10. Genetic passport – the basis of individual and predicative medicine. Pod red. V.S.Baranova. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).

11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003.

12. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9.

13. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.

14. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Джоджуа Татьяна Валентиновна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:

- доктор мед. наук, доцент

- e-mail: jojua18@mail.ru;

- Телефон: +7 949 405 74 73

УДК: 616.8-089+615.2

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.81.14.016

20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Городник Г.А.¹, Андропова И.А.¹, Билошапка В.А.¹, Герасименко А.С.²,
Ребковец И.И.²

¹Государственная образовательная организация высшего профессионального образования "Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького", г. Донецк; ДНР

²Донецкое клинической территориальной медицинское объединение; г. Донецк; ДНР

Резюме. Представлены результаты двадцатилетнего опыта применения препарата L-лизина эсцинат в результате обследования более 1 200 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой или мозговым инсультом. Сделаны выводы о эффективности применения препарата у данной категории пациентов в качестве базового препарата для первичной нейропротекции: доказано значимое снижение уровня неврологического дефицита после трех суток лечения, уровня дезорганизации ЭЭГ–паттерна, оптимизация параметров УЗ ТКДГ сосудов головного мозга, воздействие на нейроглиальную, ГАМК- и глутаматергическую нейромедиаторную активность ЦНС.

Ключевые слова: *тяжелая черепно-мозговая травма, мозговой инсульт, первичная нейропротекция, L-лизина эсцинат*

20-YEAR EXPERIENCE IN THE USE OF THE DRUG L-LYSINE ESCINATE IN PATIENTS OF THE DEPARTMENT OF NEUROSURGICAL INTENSIVE CARE

Gorodnik G.A.¹, Andronova I.A.¹, Biloshapka V.A.¹, Gerasimenko A.S.²,
Rebkovets I.I.²

¹State educational organization of higher professional education "Donetsk National Medical University named after M.Gorky", Donetsk; DNR

²Donets Clinical Territorial Medical Association; Donetsk; DNR

Summary: The results of twenty years of experience in the use of the drug L-lysine escinate as a result of examination of more than 1,200 patients with severe traumatic brain injury or cerebral stroke are presented. Conclusions have been made about the effectiveness of the drug in this category of patients as a basic drug for primary neuroprotection: a significant decrease in the level of neurological deficit after three days of treatment, the level of disorganization of the EEG pattern, optimization of parameters of ultrasound TCDG of cerebral vessels, effects on neuroglial, GABA- and glutamatergic neurotransmitter activity of the central nervous system.

Key words: *severe traumatic brain injury, cerebral stroke, primary neuroprotection, L-lysine escinate*

ВСТУПЛЕНИЕ

Еще в прошлом XX столетии произошла эволюция концепций механизмов повреждения и лечения острого ишемического инсульта, травмы мозга и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии вообще [7, 27].

Современные данные о патофизиологии ишемического и травматического повреждения мозга свидетельствуют о патогенетическом единстве механизмов клеточного повреждения при любой острой церебральной недостаточности (ОЦН), что обусловлено обязательно возникающей тканевой ишемией [7].

В последнее время все большее внимание уделяется изучению реакции глиальных клеток на повреждающий фактор (травму, ишемию, кровоизлияние) с развитием дисбаланса цитокинов, локальной (на уровне ЦНС) воспалительной реакции, ведущей к повреждению нейронов, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушениям микроциркуляции [11, 12].

Гиперактивность системы NMDA-рецепторов, оксидативный стресс, также, как и продукция провоспалительных цитокинов глиальными клетками являются основными патогенетическими направлениями формирования отека мозга и индуцирования процессов апоптоза нейронов [4, 8].

Основные направления нейропротекции включают профилактику и терапию вторичного поражения головного мозга [7], в том числе и с воздействием на глиальные клетки и блокада локальной воспалительной реакции на уровне ЦНС и профилактикой, и блокадой апоптоза нейронов и нейроглии.

Установлено, что в зависимости от выраженности реакции клеток микроглии, характера пускового стимула и ряда локальных факторов эта реакция может, как способствовать защите и репарации

нервных клеток, так и становиться основой повреждения мозговой ткани. Вероятно, именно клетки микроглии начинают каскад событий, ведущих к вторичному поражению ЦНС. Нарушения в гомеостазе ЦНС ведут к локальной активации микроглии, и этот процесс направлен на изоляцию патологического процесса от окружающих интактных тканей. Расположенные вокруг, здоровые или минимально поврежденные нервные клетки, могут повреждаться высокоактивными молекулами, высвобождаемыми активированной микроглией. В частности, микроглия может в большом количестве синтезировать простагоиды, образующиеся из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, и оксида азота (NO), который синтезируется из аргинина при помощи индуцибельной NO-синтазы (iNOS). [4, 25, 26].

Уровень трофического обеспечения вещества мозга влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Даже при сформировавшемся очаге ишемии высокий уровень трофического обеспечения способствует регрессу неврологического дефицита. Для вторичной нейропротекции необходима стимуляция окислительно-восстановительных процессов, которая возможна только на фоне улучшения микроциркуляции в ишемизированных зонах [7].

Недостаточно эффективное лечение тяжелой ЧМТ, мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требует пересмотра стратегии нейропротекторной терапии: «первичная» нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого вещества, а не серого. А после этого осуществляется «вторичная» нейропротекция, влияющая в основном на нейронит [3, 15].

Базовым и ключевым препаратом для реализации данной стратегии с нашей точки зрения, подтвержденной опытом работы, является препарат L-лизина эсцинат, который широко применяется почти 30 лет для лечения посттравматических и послеоперационных отеков. В России он был зарегистрирован в качестве лекарственного средства только в 2011 г [10].

Созданный на Украине инъекционный препарат - L-лизина эсцинат имеет принципиально иной механизм противоотечного действия по сравнению с осмотическими диуретиками и салуретиками. Он связан со способностью препарата защищать гликозаминогликаны в стенках микрососудов и окружающей их соединительной ткани от разрушения лизосомальными гидролазами, нормализуя, таким образом, повышенную сосудисто-тканевую проницаемость. L-лизина эсцинат способен повышать тонус вен, уменьшать застой венозной крови, улучшать артериальный и венозный кровотоки в микроциркуляторном русле, оказывать мембраностабилизирующий эффект. L-лизин эсцинат поддерживает в интактном состоянии эндотелий в условиях венозного стаза, предупреждает рекрутирование, адгезию и активацию нейтрофилов. Он выступает в роли антагониста медиаторов воспаления, прежде всего, в клетках капилляров и нейроглии. Антиэкссудативные и капилляроукрепляющие свойства L-лизин эсцината обуславливают возможность его применения при отеках мозга как травматического, так и ишемического генеза [22].

Выявленные положительные реологические, гемодинамические и осмотические качества растворов многоатомных спиртов в комплексе с L-лизина эсцинатом при лечении пациентов с острой церебральной недостаточностью могут рассматриваться как нейропротективные за счет эффективного восстановления кровоснабжения

пораженных участков головного мозга, активного удаления токсических метаболитов и эффективного купирования явлений отека головного мозга [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить результаты двадцатилетнего применения препарата L-лизина эсцината у пациентов нейрохирургического отделения интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Коллектив кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, г. Донецк (в настоящее время ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького») совместно с врачами отделения нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОК ТМО) применяет препарат с 2001 года, практически с первого дня его появления на украинском фармакологическом рынке. Первые результаты исследований эффективности препарата L-лизина эсцината представлены нашим коллективом уже в 2003 году [13; 16; 17].

Только за первые 10 лет - период с 2003 по 2013 гг – было обследовано 552 пациента с тяжелой ЧМТ и 204 пациента с ОНМК (как ишемический (144 человека), так и геморрагический (60 больных) инсульт), которые, в дополнение к комплексу терапии по принятому в Украине стандартному протоколу [1], получали 0,1% раствор L-лизина-эсцината с момента поступления в отделение два раза в сутки с интервалом в 12 часов по 10 мл или 5 мл в разведении на 20 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно медленно [2].

Использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Оценивали клинические формы расстройств сознания (Коновалов А.Н. и соавт., 1994) глубину коматозного

состояния пациентов определяли с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ) (укороченный вариант) [7]. Больным проводили компьютерную томографию головного мозга (аппарат СТ-9000 фирмы “Дженерал Электрик” (США)); ультразвуковую транскраниальную доплерографию аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany).

Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью электроэнцефалографов, таких как: электроэнцефалограф фирмы Medicor, нейрофизиологический комплекс “DX-32” (г. Харьков), нейрофизиологическая система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K.

ЭЭГ-исследования проводились за 30 минут до введения и через 15, 30 и 60 минут после введения раствора L-лизина эсцината внутривенно (в подключичный катетер). Изучали количественные ЭЭГ показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %), внутриполушарной когерентности (ВПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для частотных диапазонов ЭЭГ: δ - (1-4 Гц), θ - (5-7 Гц), α - (8-12 Гц), α_1 - (9-11 Гц), β_1 - (13-20 Гц), β_2 - (20-30 Гц). Для объективизации оценки ЭЭГ использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [7, 8] с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [7, 8].

Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [7]. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2006-2008 гг. [2, 8] на основании обследований 102 пациентов (50 женщин и 52 мужчины) в возрасте от 16-и до 65-и лет, находившихся в *нейрореанимационном отделении* Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧТМ – 84 пациента) и с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК – 18 больных доказали, что нарастание сочетанности альфа-ритма в обеих гемисферах (увеличение $\text{Cohmed } \alpha$ -диапазона между всеми симметричными отделами коры) через 30 мин после введения L-лизина свидетельствует об активации подкорковых генераторов этой активности, прежде всего, зрительного бугра, базальных корковых структур мозга. Снижение сочетанности дельта ритма ($\text{Coh Fr}_1\text{Fr}_2$ и $\text{Coh O}_1\text{O}_2$) через 60 мин после введения L-лизина – связано с его положительным влиянием на корковые регуляторные процессы.

В ответ на введение препарата L-лизина эсцинат возникает большое количество реакций ЦНС [2], сопровождающихся активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма, что может свидетельствовать о восстановлении моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии.

Тогда же нами были сделаны выводы, что, учитывая механизм действия препарата L-лизина эсцинат, отсутствие его непосредственного влияния на нейроны, нейропротекторный эффект данного препарата является опосредованным и связан с непосредственным восстановительным влиянием препарата на глию, сосудистый эндотелий, ГЭБ. То есть препарат L-лизина эсцинат вполне можно использовать в качестве базового препарата для первичной нейропротекции.

В 2008-2010 гг. [22] проводили на базе отделения нейрохирургической

интенсивной терапии ДОКТМО клиническое исследование 160-и пациентов в возрасте от 18 до 67 лет с острой церебральной недостаточностью (ОЦН), обусловленной тяжёлой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) или мозговым инсультом (МИ), с нарушениями сознания до глубокого оглушения, которые были разделены в зависимости от особенностей протокола применяемой интенсивной терапии на две группы – сопоставимые по полу, возрасту, диагнозу, уровню неврологического дефицита при

поступлении в отделение (рандомизация методом «закрытых конвертов») (табл.).

Критериями включения были: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 70 лет с острой церебральной недостаточностью (диагноз: острый ишемический инсульт или черепно-мозговая травма). С уровнем нарушения сознания при поступлении в стационар не более 8 баллов по шкале комы Глазго и/или с состоянием по Скандинавской шкале инсультов не более 15 баллов (суммарный балл) (табл.).

Таблица

Характеристика основных групп пациентов с учетом уровней неврологического дефицита и дезорганизации ЭЭГ-паттерна по данным 1-го ИК при поступлении в отделение

Характеристика пациентов	1-я группа		2-я группа	
подгруппы	1а	1б	2а	2б
Клинический диагноз	ТЧМТ	МИ	ТЧМТ	МИ
Кол-во человек в подгруппе	40	40	40	40
Мужчины	22	20	21	12
Женщины	18	20	19	28
Возраст, годы (Me±95%ДИ)*	33 (28-49)	41 (30-69)	37 (29-56)	45 (27-70)
Баллы по ШКГ (Me±95%ДИ)*	7,5(6 - 9)	9(8 - 10)	7(6 - 8)	9(8 - 10)
Баллы по СШИ (Me±95%ДИ)*	-	4 (2 - 10)	-	3 (2 - 8)
Уровень 1-го ЭЭГ-ИК (($\delta + \theta + \beta 1$) / ($\alpha + \beta 2$)) (Me±95%ДИ)*	4,2 (3,6-5,7)	2,9 (2,4-3,8)	3,8 (3-4,2)	3,0 (2,4-3,7)

Примечание: * - статистические данные представлены: Медиана ± 95% Доверительного интервала; # - выявлены значимые различия при множественных сравнениях (критерий Данна); ШКГ – шкала ком Глазго; СШИ – скандинавская шкала инсультов; ЭЭГ-ИК – интегральный коэффициент, включает данные абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-диапазонов

Первая группа пациентов, получала интенсивную терапию по стандартному протоколу [1]. Вторая группа пациентов, получала интенсивную терапию по стандартному протоколу с дополнительным включением в комплекс лечения препарата L-лизина эсцинат, который назначали по следующей схеме: препарат вводится с момента поступления

два раза в сутки с интервалом в 12 часов по 10 мл в разведении на 20 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно медленно. Длительность лечения препаратом составляла 10 суток. В исследуемых группах больных с ишемическим инсультом тромболизис (внутривенный, внутриартериальный) не применялся.

При обследовании пациентов был применен новый методический подход к обработке компьютерограмм (КТ), где четко определены границы пяти зон мозга - зоны ликвора (ЗЛ), зоны отека (ЗО), зоны белого вещества (ЗБ), зоны серого вещества (ЗС) и зоны гиперемии (ЗГ), характеризующих все компоненты внутричерепного содержимого [5].

В результате проведенного исследования было установлено, что в подгруппах пациентов с ТЧМТ (подгруппа 1а) и МИ (подгруппа 1б), получавших терапию по стандартному протоколу, при оценке сознания по ШКГ и СШИ снижение ($p < 0,05$) уровня неврологического дефицита было выявлено только после третьих суток лечения (рис. 1).

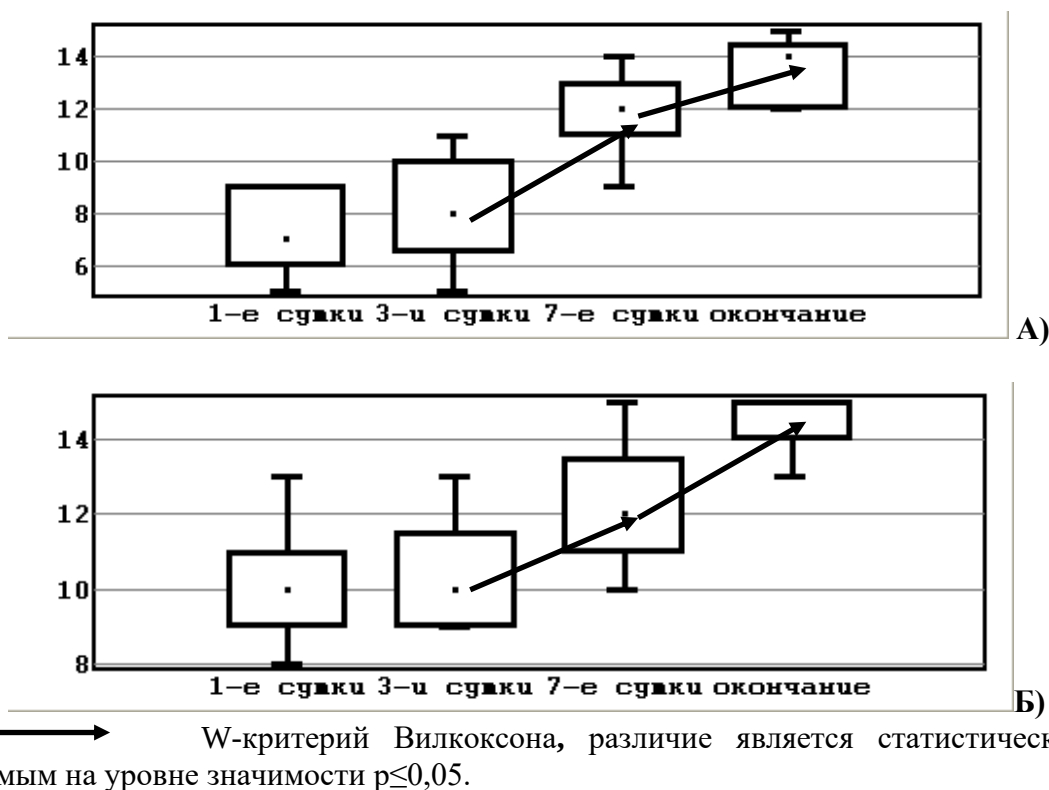
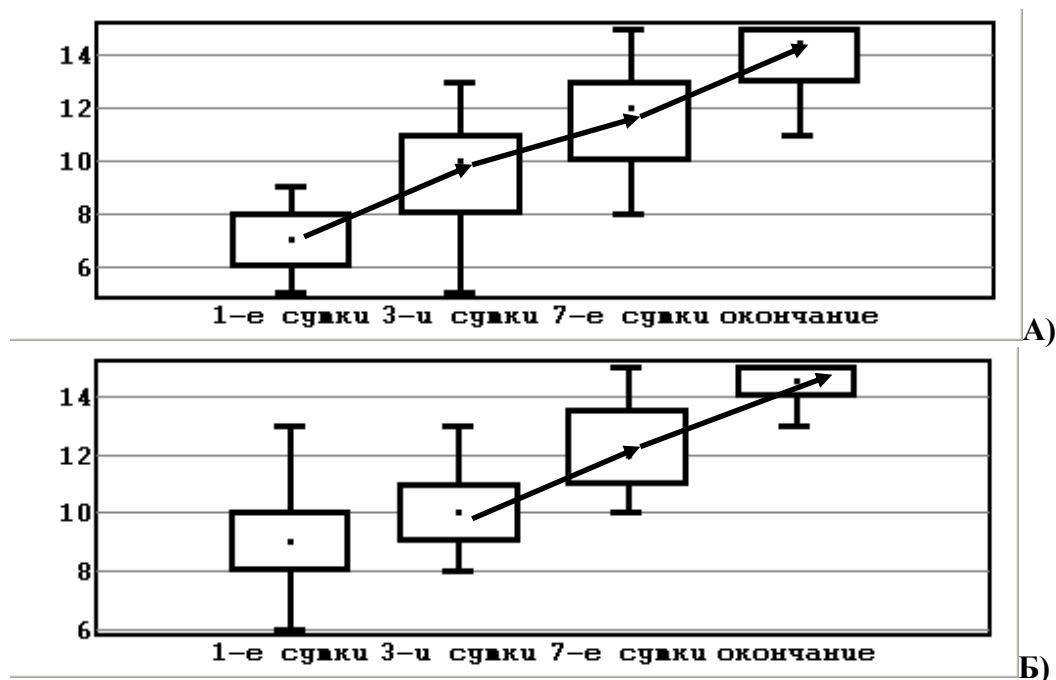


Рисунок 1 – Изменения уровней нарушения сознания по шкале ком Глазго (баллы) у пациентов с ТЧМТ подгруппы 1а (А) и больных с МИ подгруппы 1б (Б) за весь период исследования

У пациентов с ТЧМТ подгруппы 2а (рис. 2), которые в дополнение к стандартному протоколу получали препарат L-лизина эсцинат, было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) уровня сознания при оценке по ШКГ уже после третьих суток терапии. Причем, уровень сознания при балльной оценке продолжал повышаться ($p < 0,05$) к 7-м суткам.

У пациентов с мозговым инсультом подгруппы 2б (рис. 2), которые в дополнение к стандартному протоколу получали препарат L-лизина эсцинат, было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) уровня сознания при оценке по ШКГ после третьих суток терапии. Но наиболее выраженный рост ($p < 0,05$) уровня сознания при балльной оценке был зафиксирован после 7-х суток терапии (рис. 2).



→ W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Рисунок 2 – Изменения уровней нарушения сознания по шкале ком Глазго (баллы) у пациентов с ТЧМТ подгруппы 2а (А) и больных с МИ подгруппы 2б (Б) за период исследования

Уровень нарушения сознания пациентов с ТЧМТ и МИ во многом был связан со степенью выраженности процессов отека-набухания головного мозга. В результате компьютерного томографического исследования была проведена диагностика отека-набухания головного мозга с оценкой изменений состояния компонентов внутримозгового содержимого, у пострадавших с тяжелой ЧМТ и МИ [5].

Обследование показало, что в 31,2% случаев ЧМТ по данным КТ исследования определялось значительное увеличение объема внеклеточного пространства мозга с равномерной гидратацией серого и белого вещества, снижением кровенаполнения мозговой ткани, что в

подавляющем числе наблюдений сочеталась с расширением ликворной системы (ЗЛ). При таком сочетании изменений компонентов внутримозгового содержимого, характеризующих функциональное состояние головного мозга, диагностировали отек-набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока [6]. При этом отмечалось увеличение зоны отека (ЗО) до $19,67 \pm 2,56 \%$ и увеличение зоны белого вещества (ЗБ) до $39,54 \pm 0,90 \%$ к объему мозга. Значения зоны серого вещества (ЗС) и зоны гиперемии (ЗГ) к объему мозга снижались соответственно до $26,17 \pm 2,24 \%$ и $9,85 \pm 0,98 \%$. (рис. 3 и рис. 4).

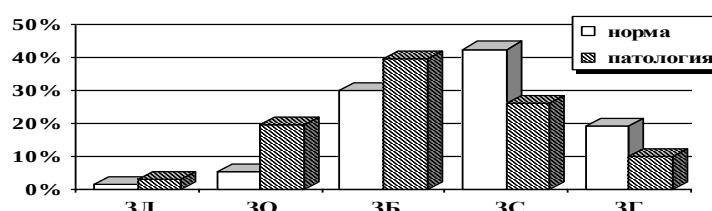


Рисунок 3 – Диаграмма - у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (отек-набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока)



Рисунок 4 – КТ больной В. Диагноз: тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма. Отек и набухание белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока

При проведении КТ у 37,5% диагностировали отек-набухание серого вещества с редукцией мозгового кровотока [5]. У 12,5% больных с тяжелой ЧМТ определялось увеличение объема внеклеточного пространства мозга со значительной гидратацией белого вещества при отсутствии гидратации серого вещества, что сопровождалось повышением кровенаполнения мозговой ткани и в большинстве наблюдений сочеталась с расширением ликворной системы. Диагностировали отек-набухание белого вещества с повышением мозгового кровотока [5]. У 6,25% больных диагностировали отек-набухание серого вещества, повышение его кровенаполнения с явлениями вазопареза, стаза и общей редукцией кровотока.

При проведении КТ исследования у 12,5% пациентов диагностировали отек-набухание белого и серого вещества с преимущественным отеком серого вещества и редукцией мозгового кровотока.

Перенесенная гипоксия и ишемия ткани головного мозга у обследуемых больных с ОЦН, осложнившиеся развитием отека-набухания, привели к выраженной дезорганизации электрической активности мозга.

До начала терапии значения 1-го $((\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2))$ интегрального коэффициента (ИК) у пациентов с ЧМТ характеризовали высокий уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет активации медленноволновых «патологических» ритмов с превалированием мощности дельта-активности при угнетении мощности альфа-диапазона. Показатели ИК у больных с МИ отражали значительный уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет угнетения альфа-активности при умеренной активации медленноволновых «патологических» ритмов тета- и дельта-диапазонов.

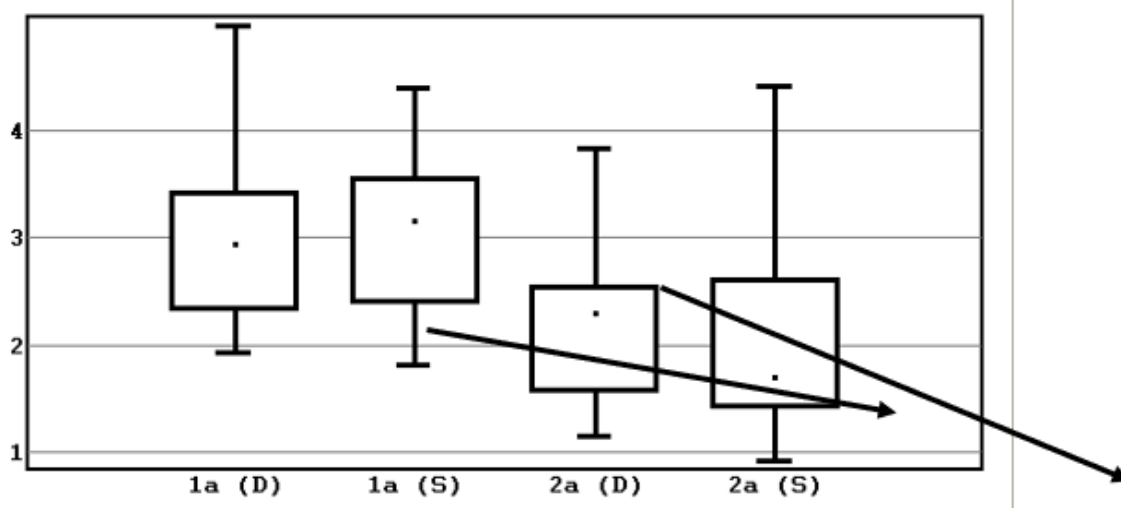
После проведенной стандартной терапии по протоколу у пациентов 1а подгруппы было выявлено снижение ($p < 0,05$) уровней 1-го ИК билатерально на 42,7-52,2%. Подобные изменения свидетельствовали о снижении дезорганизации ЭЭГ преимущественно за счет снижения активности «патологических» ритмов.

Уже после однократного применения препарата L-лизина эсцинат у пациентов 2а подгруппы было выявлено билатеральное снижение ($p < 0,05$) уровней 1-го ИК на 38,7-47,7%. Подобные изменения свидетельствовали о снижении

дезорганизации ЭЭГ за счет угнетения «патологического» дельта-ритма, и о значительной левополушарной активации «быстрого» бета- и альфа- ритмов.

После курса терапии (рис.5) при сравнении подгрупп 1а и 2а по показателям уровня 1-го ИК (W-критерий Вилкоксона) было выявлено, что: у пациентов с ЧМТ 2а подгруппы уровни 1-го коэффициента

были ниже ($p \leq 0,05$) показатели в 1а подгруппе, что свидетельствует о более быстром и выраженном снижении уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (уменьшение мощности дельта- ритма при увеличении мощности альфа- диапазона) при введении в протокол лечения препарата L-лизина эсцината.

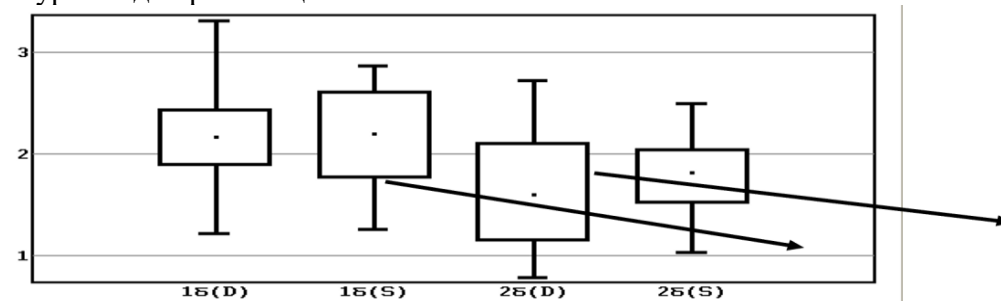


W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$

Рисунок 5 – Уровни 1-го интегрального коэффициента в правом (D) и левом (S) полушариях у больных с ЧМТ 1а и 2а подгрупп после проведенной терапии

После курса терапии (рис.6) при сравнении подгрупп 1б и 2б по показателям уровня 1-го ИК (W-критерий Вилкоксона) было выявлено, что у пациентов с ЧМТ 2б подгруппы уровни 1-го ИК были ниже ($p \leq 0,05$) показателей в 1б подгруппе, что свидетельствовало о более выраженном снижении уровня дезорганизации ЭЭГ–

паттерна (смещение пика мощности медленноволновой активности в тета-диапазон при сочетанном выраженном увеличении мощности ритмов альфа- и высокочастотного бета- диапазонов) при введении в протокол лечения препарата L-лизина эсцината.



W-критерий Вилкоксона, различие является статистически значимым на уровне значимости $p \leq 0,05$

Рисунок 6 – Уровни 1-го интегрального коэффициента в правом (D) и левом (S) полушариях у больных с МИ 1б и 2б подгрупп после проведенной терапии

Смещение частотной границы спектра ЭЭГ в область альфа-диапазона являлось признаком стабилизации паттерна с уменьшением корковой ирритации и нарастанием функциональной активности коркового уровня регуляторных систем головного мозга [7]. Такие изменения, на наш взгляд, были вызваны влияниями препарата L-лизина эсцинат на процессы клеточного и тканевого метаболизма, прежде всего энергетического и окислительного (повышение уровня АТФ на фоне снижения уровня АМФ в тканях мозга в постгипоксическом периоде, торможение окислительной модификации белка, увеличение содержания РНК – признак стимуляции биосинтетических процессов – прежде всего в и глиоцитах, опосредовано - в нейронах) [12].

Рост уровня спектральной мощности высокочастотного бета-ритма, то есть повышение верхней границы мощности ЭЭГ спектра, является признаком усиления ирритации коры с одной стороны, и ЭЭГ-коррелятом активации функции внимания, с другой [7]. Кроме того, рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматэргических возбуждающих влияний в структурах мозга [7]. Динамика β_2 -активности, таким образом, была связана не только с изменениями состояния коры, но и с функциональной активностью регуляторных подкорковых систем лимбического, диэнцефального и стволового уровней. Подобная активация систем подкоркового уровня, на наш взгляд, была обусловлена прежде всего выраженным противоотечным действием препарата L-лизина эсцинат, позволяющим уже в первые сутки после МИ и, особенно, ТЧМТ, предотвращать развитие массивного отека, компрессии и смещения структур головного мозга [8,22]. Морфоструктурная сохранность подкорковых образований являлась субстратом достаточно быстрого

функционального восстановления активности регуляторных систем мозга у пациентов с МИ и ТЧМТ, получавших дополнительно к стандартному протоколу препарат L-лизина эсцинат. Кроме того, данный препарат активно воздействует на пролиферативную активность эндотелия капилляров, как в коре головного мозга, так и в подкорковых структурах (гиппокамп и т.д.), способствуя эффективной ревазуляризации ишемически поврежденной ткани [7], что также ускорило восстановление функции коры и подкорковых систем лимбического, диэнцефального и стволового уровней у данной категории пациентов.

Интересны данные о способности препарата L-лизина эсцинат стабилизировать структуры стенки сосудов – прежде всего артериол и метартериол, в меньшей степени – сосудов среднего и крупного калибра, со снижением периваскулярного отека, как непосредственно в зоне повреждения, так и в отдаленных участках [13]. У больных с ТЧМТ и МИ 2а и 2б подгрупп данный эффект L-лизина подтверждался результатами ультразвуковой транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга (УЗ ТКДГ): по окончании курса терапии было зафиксировано увеличение показателей скорости систолического кровотока по среднемозговому (билатерально) и основным артериям. Значения индекса пульсации и систоло-диастолического соотношения снижались ($p < 0,05$) во всех лоцируемых артериях. Не было выявлено повышения периферического сопротивления ни в одной из исследуемых артерий. Для пациентов 2а подгруппы было также характерно умеренное увеличение скорости венозного оттока в прямом венозном синусе, что свидетельствовало об улучшении флебоциркуляции и о снижении внутричерепного давления [22,23].

Таким образом, если исходный уровень нарушения сознания в обеих

группах зависел от тяжести перенесенной гипоксии, особенностей нарушения мозгового кровотока, степени выраженности отека-набухания головного мозга, дезорганизации ЭЭГ-активности, то

результаты лечения зависели от примененного протокола лечения, что отразилось на показателях летальности (рис. 7).

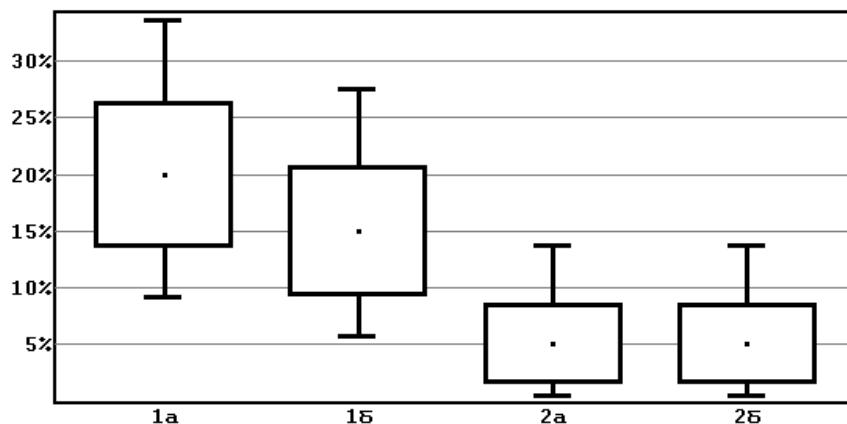


Рисунок 7 – Уровни летальности в подгруппах больных с ТЧМТ (1а и 2а) и с мозговым инсультом (1б и 2б)

В 1а ПГ D (доля) летальности с использованием углового преобразования Фишера* достигает 20,0% (9,2%-33,6%)* на уровне значимости $p=0,05$; в 2а ПГ – D=5,0% (0,5%-13,8%)* на уровне значимости $p=0,05$ (рис.7). Однако, при определении относительного риска (RR)=4,000 (0,905 – 17,682), не выявлено значимого снижения риска летальности в ПГ с применением L-лизина эсцинат (чувствительность (Se)=0,8, специфичность (Sp)=0,54).

В 1б ПГ D (доля) летальности с использованием углового преобразования Фишера* достигает 15,0% (5,8%-27,6%)* на уровне значимости $p=0,05$; в 2б ПГ – D=5,0% (0,5%-13,8%)* на уровне значимости $p=0,05$ (рис.7).. Однако, при определении относительного риска (RR)=3,000 (0,644 – 13,982), так же не выявлено значимого снижения риска летальности в ПГ с применением L-лизина эсцинат (чувствительность (Se)=0,75, специфичность (Sp)=0,53).

В 2012 году были опубликованы данные клинического, неврологического и электроэнцефалографического исследования у 95 пациентов в возрасте от

19 до 67 лет в течение 14 суток после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). ЭЭГ-исследования проводили до введения препарата L-лизин эсцинат и через 30 минут после введения. Применяли метод логарифмических индексов параметров количественной ЭЭГ — абсолютной спектральной мощности и суммарной межполушарной когерентности [5]. При поступлении в стационар пациенты были отнесены к 4 группам по уровню нарушения сознания и по исходу ЧМТ. Статистически значимые изменения логарифмических индексов параметров количественной ЭЭГ не отмечались только в 1-й группе (неблагоприятный исход ЧМТ). Выраженность изменений логарифмических индексов абсолютной спектральной мощности и суммарной межполушарной когерентности в ответ на введение препарата L-лизина эсцината у пациентов с ЧМТ зависела от дезорганизации исходного ЭЭГ-паттерна и, соответственно, от степени функциональной сохранности корковых и подкорковых неспецифических регуляторных систем [14].

В результате проведенных исследований (2004-2012 гг) условно были

выделены несколько групп нейропротективных препаратов, при введении которых у пациентов с ОЦН различного генеза – ОНМК или тяжелой ЧМТ – были выявлены сходные изменения параметров количественной ЭЭГ.

Так, в ответ на введение препаратов L-лизина эсцината, мексидола, цитофлавина, актовегина и нимодипина [7] реакции ЦНС, характеризующиеся снижением уровня дезорганизации ЭЭГ, составляли около половины всех ЭЭГ изменений. Преобладали реакции перераспределения мощности III типа, которые связаны с морфофункциональными перестройками на корковом уровне. Практически с одинаковой частотой (30-35 % всех изменений ЭЭГ) отмечались реакции, сопровождающиеся в той или иной степени активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма.

На основании обследований 82 больных с мозговым инсультом (МИ) различного генеза и 133 пациентов с диагнозом ЧМТ были разработаны нейросетевые модели мозгового инсульта и тяжелой черепно-мозговой травмы - созданы нейронные сети Кохонена со 680-ю нейронами (170 параметров спектр-мощности ЭЭГ-паттерна, интегральные ЭЭГ-коэффициенты и показатели когерентности для протокола записи ЭЭГ «спокойное бодрствование, фотостимуляция 2,5,10 Гц») во входном слое и четырьмя нейронами - 4 кластера - в выходном[7].

При статистическом анализе типов реакций ЦНС в 4-х группах ЭЭГ у пациентов с МИ и ЧМТ, чьи исходные ЭЭГ-параметры относились к 4-м кластерам, было выявлено, что в ответ на введение препаратов L-лизина эсцината, мексидола и актовегина их различия не являлись статистически достоверными. Т. е., характер «нейрофизиологического ответа» на фармакологическое воздействие данных препаратов не был связан с исходными ЭЭГ-параметрами и, соответственно, с уровнем

функционирования нейронов. Особенности ЭЭГ фармакоответа на данные препараты зависели от иных условий – уровня функционирования гематоэнцефалического барьера, нейроглии, состояния мозгового кровотока, выраженности отека мозга [7, 18, 19, 20, 21].

В периоде боевых действий (с 2014 г по настоящее время) L-лизина эсцинат широко применяли так же и при «военной» изолированной или сочетанной травме головного мозга. Были получены данные в результате изучения динамики в т.н. «узких» ЭЭГ-диапазонах, отражающих деятельность различных нейромедиаторных систем ЦНС [14]. Доказан выраженный ($p \leq 0,05$) нейрофармакологический «ответ» у пациентов с ТЧМТ на применение L-лизина эсцинат в диапазоне 0,5-1Гц, который отражает нейроглиальную активность ЦНС, ив диапазонах, соответствующих деятельности ГАМК-и глутаматергической нейромедиаторных систем (НС).

В рамках межкафедральной НИР «Индивидуальная (персонализированная) коррекция интенсивной терапии с помощью медицинской экспертной системы у пациентов с острой и хронической церебральной недостаточностью различного генеза» с 2021 года используем созданную медицинскую экспертную систему(МЭС) [6] для оценки эффективности данного препарата у разных категорий больных (отделение нейрохирургической интенсивной терапии, отделение реанимации и интенсивной терапии, нейрохирургия, неврология и т.д.). Исследования продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двадцатилетний опыт применения препарата L-лизина эсцинат у различных категорий реанимационных, неврологических, нейрохирургических больных позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Протекторный эффект L-лизина эсцината является опосредованным и связан с непосредственным восстановительным влиянием препарата на глию, сосудистый эндотелий, ГЭБ.

2. Характер «нейрофизиологического ответа» на фармакологическое воздействие препарата L-лизина эсцината не связан с исходными ЭЭГ-параметрами и, соответственно, с уровнем функционирования нейронов.

3. Особенности ЭЭГ фармакоответа на данный препарат зависят от иных условий – уровня функционирования гематоэнцефалического барьера, нейроглии, состояния мозгового кровотока, выраженности отека мозга.

4. В подгруппах пациентов с ЧМТ и МИ, получавших дополнительно к стандартному протоколу препарат L-лизина эсцинат статистически значимое снижение уровня неврологического дефицита, было выявлено после трех суток лечения.

5. Введение в протокол лечения препарата L-лизина эсцината приводит к более быстрому и выраженному снижению уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна.

6. Способности препарата L-лизина эсцината стабилизировать структуры стенки сосудов со снижением периваскулярного отека подтверждались результатами УЗ ТКДГ сосудов головного мозга (ускорение кровотока по СМА и ОА, отсутствие признаков роста периферического сопротивления во всех лоцируемых артериях).

7. Увеличение скорости венозного кровотока в прямом синусе свидетельствует об улучшении флобоциркуляции и о снижении внутричерепного давления у пациентов, получавших L-лизинаэсцинат.

8. Применение дополнительно к стандартному протоколу лечения тяжелой ЧМТ и МИ препарата L-лизина эсцината позволяет снизить летальности пациентов на 7,5 и 5% соответственно,

однако при определении относительного риска (RR) значимого снижения риска летальности не выявлено.

9. Доказан нейрофармакологический «ответ» у пациентов с ТЧМТ на применение L-лизина эсцинат в диапазоне 0,5-1Гц, который отражает нейроглиальную активность ЦНС, и в диапазонах, соответствующих деятельности ГАМК- и глутамат-ергической нейромедиаторных систем.

10. Препарат L-лизина эсцинат вполне можно использовать в качестве базового препарата для первичной нейропротекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезиология: в 5-ти т.: Авт. Пер. с укр. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед.наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. К.: Здоров'я, Т5:Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії, 2004: 252-335.

2. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009: 262.

3. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):117-122.

4. Виноградова А.В., Тучина О.П. Роль реактивной глии в модуляции нейро- и синаптогенеза in vitro. Молекулярная медицина. 2021; 19 (6): 59–64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-10>.

5. Городник Г.А. Патогенез отека-набухания головного мозга и обоснование оптимальной фармакотерапии при тяжелой черепно-мозговой травме (клинико-экспериментальное исследование). Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая

физиология. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького М03 Украины, Донецк, 2010: 216.

6. Городник Г.А., Назаренко К.В., Андропова И.А., Билошапка В.А., Городник К.Г., Андропова М.А. Медицинская экспертная система для индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов отделений нейрохирургической интенсивной терапии и неврологии. Журнал «Вестник неотложной и восстановительной хирургии». 2022.7(3): 56-67.

7. Нейропротекция и нейропластичность. Монография. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014: 512.

8. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Голубев А. М., Голубева Н. В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). GENERAL REANIMATOLOGY, 2018; 14 (6):41-50.

9. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование нейропротекторных свойств препарата L-лизина эсцинат. Международный неврологический журнал. 3(19), 2008:41-48.

10. Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. 3(4):99-102.

11. Патлай Н. И., Сотников Е. Б., Тучина О. П. Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза во взрослом мозге. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. 5: 15–23. DOI: 10.17513/mjpf.13062.

12. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мыщик А.В., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии. Общая реаниматология. 2017;13(6):6-

17. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-6-17>.

13. Черний В.И. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии. К., 2004: 33.

14. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности, особенностей перестройки межцентральных отношений мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ. Міжнародний неврологічний журнал. 2016. 5 (83):41-54.

15. Черний В.И., Андропова И.А., Черний Т.В., Городник Г.А. Стратегия двухэтапной нейропротекции при черепно-мозговой травме и церебральном ишемическом инсульте. Медицина неотложных состояний. 2012. 7-8 (46-47):127-132.

16. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А. Островой Е.В. Лечение отека и набухания L-лизином эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга. Український нейрохірургічний журнал, 2003. 3: 37-41.

17. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А., Островой Е.Л. Применение L-лизина эсцината у пациентов с опухолями головного мозга. Матеріали III з'їзду нейрохірургів України / Під ред. Акад.. Ю.П. Зозулі. К.: вид-во Інституту нейрохірургії ім. акад.. А.П. Ромоданова АМН України, 2003: 115.

18. Черний Т. В. Андропова И.А., Черний В.И., Гурьянов В.Г. Применение метода нейросетевого моделирования для исследования эффективности нейропротекторов в острейшем периоде мозгового инсульта. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011.20(2): 164-167.

19. Черний Т. В. Применение метода нейросетевого моделирования для исследования электрической активности мозга человека с черепно-мозговой травмой. Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасва. 2011. 12(3): 23-33.

20. Черний Т. В., Натрус Л.В., Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Гурьянов В.Г. Прединдикторы эффективности отдельных нейропротекторов и их сочетаний у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза, выявленные с помощью метода нейросетевого моделирования. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. 1д: 582-586.

21. Черний Т.В., Натрус Л.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование эффективности нейропротекторов при острой церебральной недостаточности с применением метода нейросетевого моделирования. Международный неврологический журнал. 2012. 2 (48): 124-132.

22. Черний Т.В., Андропова И.А., Черний В.И., Городник Г.А., Билошапка В.А. Оценка эффективности комплексного применения L-лизина эсцината и Тиоцетама в свете современной стратегии нейропротекции. Международный неврологический журнал. 2010. 1(31):29-37.

23. Черний Т.В., Городник Г.А., Черний В.И., Андропова И.А., Билошапка В.О. и др. Дослідження ефективності і безпеки препаратів «L-лізіну есцинат» і «Тиоцетам» у комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозкової травмою, на ранньому госпітальному етапі. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2010.6(1):51-67.

24. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2009. 5(1-2): 49-58.

25. Simões AR, Neto M, Alves CS, Santos MB, Fernández-Hernández I, Veiga-Fernandes H, Brea D, Durá I, Encinas JM, Rhiner C. Damage-responsive neuro-glia clusters coordinate the recruitment of dormant

neural stem cells in Drosophila. Dev Cell. 2022 Jul 11;57(13):1661-1675.e7. doi: 10.1016/j.devcel.2022.05.015. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35716661.

26. Rahman M, Islam M, Yamin M, Sarker M, Meem AF, Akter A, Emran TB, Cavalu S, Sharma R. Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022 Aug 22;2022.

27. Lakhan S. E. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / S. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer // J. transl. med. 2009. 7: 97.

REFERENCES

1. Anesteziologiya: v 5-ti t. [Anesthesiology: in 5 t.]: Avt. Per. s ukr. / Podred. chl.-korr. AMN Ukrainy, d-ramed. nauk, prof. V.I. CHerniya, d-ramed. nauk, prof. R.I. Novikovej. K.: Zdorov'ya, T5: Perspektivni napryami v anesteziologii ta intensivni terapii 2004: 252-335. (in Ukraine).

2. Belenichev I.F., Chernij V.I., Kolesnik YU.M. i dr. Racional'naya nejroprotekciya [Rational neuroprotection]. Doneck: Izdatel' Zaslavskij A.YU., 2009: 262. (in Russian).

3. Bel'skaya G.N. Sovremennaya nejroprotekciya v kompleksnom lechenii pacientov s cerebrovaskulyarnymi zabolevaniyami [Modern neuroprotection in the complex treatment of patients with cerebrovascular diseases]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii. S.S. Korsakova.2021;121(10):117-122. (in Russian).

4. Vinogradova A.V., Tuchina O.P. Rol' reaktivnoj glia v modulyacii nejro- i sinaptogeneza in vitro [Tuchina O.P. The role of reactive glia in the modulation of neuro- and synaptogenesis in vitro]. Molekulyarnaya medicina. 2021; 19 (6): 59-64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-10>. (in Russian).

5. Gorodnik G.A. Patogenez oteka-nabuhaniya golovnogogo mozga i obosnovanie optimal'noj farmakoterapii prityazhelej cherepno-mozgovoj travme (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [The

pathogenesis of edema-swelling of the brain and the rationale for optimal pharmacotherapy in severe traumatic brain injury (clinical and experimental study)]. Dissertaciya na soiskanie uchyonoj stepeni doktora medicinskih nauk po special'nosti 14.03.04 – patologicheskaya fiziologiya. Doneckij nacional'nyj medicinskij universitetim. M. Gor'kogo M0Z Ukrainy, Doneck, 2010: 216. (in Russian).

6. Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Andronova I.A., Biloshapka V.A., Gorodnik K.G., Andronova M.A. Medicinskaya ekspertnaya sistema dlya individual'noj korrekcii intensivnoj terapii u pacientov otdelenij neirohirurgicheskoy intensivnoj terapii i nevrologii [Medical expert system for individual correction of intensive care in patients of neurosurgical intensive care and neurology departments]. Zhurnal «Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii». 2022.7(3): 56-67. (in Russian).

7. Nejroprotekcija i nejroplastichnost' [Neuroprotection and neuroplasticity]. Monografiya. K.: OOO «Poligrafplyus», 2014: 512. (in Russian).

8. Ostrova I. V., Avrushchenko M. SH., Golubev A. M., Golubeva N. V. Rol' mozgovogo nejrotroficheskogo faktora BDNF i ego receptora TrkB v ustojchivosti neuronov gippokampa k ishemii-reperfuzii (eksperimental'noe issledovanie) [The role of the brain neurotrophic factor BDNF and its receptor TrkB in the resistance of hippocampal neurons to ischemia-reperfusion (experimental study)]. GENERAL REANIMATOLOGY, 2018; 14 (6):41-50. (in Russian).

9. Ostrovaya T.V., Chernij V.I., Andronova I.A. Issledovanie nejroprotektornyh svojstv preparata L-lizina escinat [Investigation of neuroprotective properties of the drug L-lysine escinate]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 3(19), 2008:41-48. (in Russian).

10. Parfenov V.A. Ispol'zovanie L-lizina escinata pri zabolevaniyah central'noj nervnoj sistemy [The use of L-lysine escinate in diseases of the central nervous system].

Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2011. 3(4):99-102. (in Russian).

11. Patlaj N. I., Sotnikov E. B., Tuchina O. P. Rol' mikroglial'nyh citokinov v modulyacii nejrogeneza vo vzrosлом mozge. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [The role of microglial cytokines in the modulation of neurogenesis in the adult brain. International Journal of Applied and Fundamental Research]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2020. 5: 15–23. DOI: 10.17513/mjpf.13062. (in Russian).

12. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Mycik A.V., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Nejro-glio-sosudistye komplekсы golovnogogo mozga posle ostroj ishemii [Neuro-glio-vascular complexes of the brain after acute ischemia]. General reanimatology. 2017;13(6):6-17. (in Russian).

13. Chernij V.I. i dr. Primenenie preparata L-lizina escinat v neirohirurgii, nevrologii, travmatologii i ortopedii [The use of the drug L-lysine escinate in neurosurgery, neurology, traumatology and orthopedics]. K., 2004: 33. (in Russian).

14. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernij T.V. Issledovanie EEG-prediktorov nejromediatornoj i nejroglial'noj aktivnosti, osobennostej perestrojki mezhcentral'nyh otnoshenij mozga u pacientov s tyazhelej CHMT [Study of EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity, features of the restructuring of the brain's intercentral relationships in patients with severe TBI]. Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal. 2016. 5 (83):41-54. (in Russian).

15. Chernij V.I., Andronova I.A., Chernij T.V., Gorodnik G.A. Strategiya dvuhetapnoj nejroprotekcii pri cherepno-mozgovej travme i cerebral'nom ishemicheskom insul'te [Strategy of two-stage neuroprotection in traumatic brain injury and cerebral ischemic stroke]. Medicina neotlozhnyh sostoyanij. 2012. 7-8 (46-47):127-132. (in Russian).

16. Chernij V.I., Kardash A.M., Gorodnik G.A. Ostrovoy E.V. Lechenie i

nabuhaniya L-lizinom escinatom u pacientov s opuholyami golovnogogo mozga [Лечение отека и набухания L-лизином эсцинатом у пациентов с опухольми головного мозга]. *Ukrains'kij nejrohirurgichnij zhurnal*, 2003. 3: 37-41. (in Russian).

17. Chernij V.I., Kardash A.M., Gorodnik G.A., Ostrovoj E.L. Primenenie L-lizina escinata u pacientov s opuholyami golovnogogo mozga [L-lysine escinate in patients with brain tumors]. *Materiali III z'izdunejrohirurgiv Ukraïni / Pidred. Akad.. YU.P. Zozuli. K.: vid-vo Institut unejrohirurgiiim. akad.. A.P. Romodanova AMN Ukraïni*, 2003: 115. (in Russian).

18. Chernij T. V. Andronova I.A., Chernij V.I., Gur'yanov V.G. Primenenie metoda nejrosetevogo modelirovaniya dlya issledovaniya effektivnosti nejroprotektorov v ostrejšem periode mozgovogo insulta [Application of the neural network modeling method to study the effectiveness of neuroprotectors in the acute period of cerebral stroke]. *Arhiv klinichnoï ta eksperimental'noï medicini*. 2011.20(2): 164-167. (in Russian).

19. Chernij T. V. Primenenie metoda nejrosetevogo modelirovaniya dlya issledovaniya elektricheskoy aktivnosti mozga cheloveka s cherepno-mozgovoy travmoj [Application of the neural network modeling method to study the electrical activity of the human brain with traumatic brain injury]. *Ukrains'kij zhurnal ekstremal'noï medicini imeni G. O. Mozhayeva*. 2011. 12(3): 23-33. (in Russian).

20. Chernij T. V., Natrus L.V., Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Gur'yanov V.G. Prediktory effektivnosti otidel'nyh nejroprotektorov i ihsochetanij u pacientov s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'yu u razlichnogo geneza, vyyavlennye s pomoshch'yu metoda nejrosetevogo modelirovaniya [Predictors of the effectiveness of individual neuroprotectors and their combinations in patients with acute cerebral insufficiency of various origins, identified using the neural network modeling method]. *Bil'*,

znebolyuvannya i intensivna terapiya. 2012. 1d: 582-586. (in Russian).

21. Chernij T.V. Natrus L.V., Chernij V.I., Andronova I.A. Issledovanie effektivnosti nejroprotektorov pri ostroj cerebral'noj nedostatochnosti s primeneniem metoda nejrosetevogo modelirovaniya [Исследование эффективности нейропротекторов при острой церебральной недостаточности с применением метода нейросетевого моделирования]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2012. 2 (48): 124-132. (in Russian).

22. Chernij T.V., Andronova I.A., Chernij V.I., Gorodnik G.A., Biloshapka V.A. Ocenka effektivnosti kompleksnogo primeneniya L-lizina escinata i Tiocetama v svete sovremennoj strategii nejroprotekcii [Evaluation of the effectiveness of the combined use of L-lysine escinate and Thiocetam in the light of modern neuroprotection strategy]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2010. 1(31):29-37. (in Russian).

23. Cherniy T.V., Gorodnik G.A., Cherniy V.I., Andronova I.A., Biloshapka V.O. i dr. Doslidzhennya y effektivnosti i bezekipreparativ «L-lizinu escinat» i «Tiocetam» u kompleksnomu likuvanni gostroï cerebral'noï nedostatnosti, obumovlennoï gostrim ishemichim insultom abo cherepno-mozkovoï travmoyu, na rann'omu gosptal'nomu etapi [Study of the effectiveness and bezeka of the drugs "L-lysine escinate" and "Thiocetam" in the complex treatment of acute cerebral insufficiency caused by acute ischemic stroke or traumatic brain injury, at an early Hospital stage]. *Nejronauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2010.6(1):51-67. (in Russian).

24. Sharova E.V. Sovremennye vozmozhnosti EEG v analize funktsional'nyh narushenij pri tyazhelyh povrezhdeniyah golovnogogo mezga [Modern EEG capabilities in the analysis of functional disorders in severe brain injuries]. *Nejronauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2009. 5(1-2): 49-58. (in Russian).

25. Simões AR, Neto M, Alves CS, Santos MB, Fernández-Hernández I, Veiga-Fernandes H, Brea D, Durá I, Encinas JM, Rhiner C. Damage-responsive neuro-glia clusters coordinate the recruitment of dormant neural stem cells in *Drosophila*. *Dev Cell*. 2022 Jul 11;57(13):1661-1675.e7. doi: 10.1016/j.devcel.2022.05.015. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35716661.

26. Rahman M, Islam M, Yamin M, Sarker M, Meem AF, Akter A, Emran TB, Cavalu S, Sharma R. Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 Aug 22;2022.

27. Lakhan S. E. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches / S. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer // *J. transl. med.* 2009. 7: 97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городник Георгий Анатольевич

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук
- профессор
- заведующий кафедрой

Андропова Ирина Анатольевна

- ГОУ ВПО «ДОННМУ им.М.Горького», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, доцент кафедры
- кандидат медицинских наук
- старший научный сотрудник.
- e-mail: irina.andronowa2011@yandex.ru
- Телефон (для связи): +7(949)336-13-57

Билошапка Виталий Алексеевич.

- ГОУ ВПО «ДОННМУ им.М.Горького», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, доцент кафедры
- кандидат медицинских наук
- e-mail: vitaliybiloshapka@gmail.com
- Телефон (для связи): +79493356506

Герасименко Александр Сергеевич

- врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии (без коек), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
- e-mail; gerasimenko_a_s@mail.ru;
- Телефон (для связи) +7949 8063883.

Ребковец Ирина Ивановна

- врач-анестезиолог-реаниматолог отделения нейрохирургической интенсивной терапии, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
- кандидат медицинских наук
- Телефон (для связи) +7(949)382-71-01

УДК: 616.89-008.45/.46-053.9+616.6-89

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.85.76.017

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ОПЕРАТИВНОЙ УРОЛОГИИ

Городник Г.А., Ермилова М.В., Ермилов С.Г., Ермилов Г.И.,
Егоров А.А., Билошапка В.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

К когнитивным нарушениям в пожилом и старческом возрасте во всем мире относятся как к серьезной социальной проблеме.

Цель работы. Изучение когнитивных функций у больных пожилого и старческого возраста, при различных видах хирургического лечения, с целью выбора наиболее безопасного вида анестезии.

Материал и методы. В исследовании приняли добровольное участие 39 мужчин в возрасте от 60 до 74 лет, которые находились на стационарном лечении в урологическом отделении. В зависимости от объема хирургического лечения и вида анестезии, все больные были разделены на две группы: Для оценки когнитивного статуса одновременно применялись две методики: Монреальская шкала оценки когнитивной функции (MoCA) и короткая шкала оценки психического статуса (MMSE) за 24-72 часа до хирургического вмешательства и через 5-7 суток после него.

Результаты. Длительность операции в 1 группе составила 150 ± 30 мин. с объемом кровопотери 500 ± 200 мл. Во 2 группе: время операции - 90 ± 30 мин. с кровопотерей 300 ± 100 мл. Показатели гемодинамики в обеих группах были сопоставимы: АД 130-120/80-70 мм рт. ст. и ЧСС 60-70 в 1 мин. Показатели когнитивной функции в послеоперационном периоде снизились: в 1 группе: MoCA на 8,8% и MMSE на 9,1% у 4 (21,05%) пациентов, а во 2 группе MoCA на 7,7% и MMSE на 8,1% у 3 (15%) пациентов.

Заключение. Проведенное исследование показало, что предикторами развития послеоперационной когнитивной дисфункции у возрастных пациентов является комплекс периоперационных факторов: длительность операции, продолжительность комбинированной анестезии, объем и травматичность оперативного вмешательства.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, эпидуральная анестезия, пожилые пациенты

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN AGE PATIENTS IN OPERATIVE UROLOGY

Gorodnik G.A., Ermilova M.V., Ermilov S.G., Ermilov G.I.,
Egorov A.A., Biloshaka V.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky," Donetsk, Russian Federation

Cognitive impairment in old age and senile age around the world is treated as a serious social problem.

Purpose of the work. Study of cognitive functions in elderly and senile patients, with various types of surgical treatment, in order to choose the safest type of anesthesia.

Material and methods. The study involved the voluntary participation of 39 men aged 60 to 74 years who were in hospital in the urology department. Depending on the volume of surgical treatment and the type of anesthesia, all patients were divided into two groups: Two methods were simultaneously used to assess cognitive status: the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA) and the short Mental Status Assessment Scale (MMSE) 24-72 hours before and 5-7 days after surgery.

Results. The duration of the operation in group 1 was 150 ± 30 minutes with a volume of blood loss of 500 ± 200 ml. In group 2: during the operation - 90 ± 30 min. With blood loss 300 ± 100 ml. Hemodynamics in both groups were comparable: BP of 130-120/80-70 mmHg and HR of 60-70 per 1 minute. Cognitive function in the postoperative period decreased: in group 1: MoSA by 8.8% and MMSE by 9.1% in 4 (21.05%) patients, and in group 2 MoSA by 7.7% and MMSE by 8.1% in 3 (15%) patients.

Conclusion. The study showed that the predictors of the development of postoperative cognitive dysfunction in age patients are a complex of perioperative factors: the duration of surgery, the duration of combined anesthesia, the volume and traumatism of surgery.

Keywords: *postoperative cognitive dysfunction, epidural anesthesia, elderly patients*

К когнитивным нарушениям в пожилом и старческом возрасте во всем мире относятся как к серьезной социальной проблеме. Изучение детальных механизмов их возникновения и разработка на этой основе подходов к профилактике и лечению включены в план перспективных проблемных исследований Российской академии наук на 2020–2025 гг. [1].

В настоящее время улучшение условий жизни, объема и качества оказываемой медицинской помощи привело к росту количества хирургических вмешательств, выполняемых у больных в возрасте старше 60 лет. Необходимость в хирургическом лечении у пациентов пожилого возраста возникает в четыре раза

чаще, чем в среднем по популяции что требует увеличения хирургической и анестезиологической помощи. [1, 2]. Снижение памяти, обусловленное возрастом, наблюдается почти у 40% лиц старше 65 лет. В этой возрастной категории развитие когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде составляет, по данным разных авторов, от 18 до 60% [3].

Актуальность этой проблемы обуславливается медико-социальными последствиями когнитивных расстройств, которые могут оказывать нежелательное влияние не только на продолжительность госпитализации и ее стоимость, но и на качество жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде [4, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение когнитивных функций у больных пожилого и старческого возраста, при различных видах хирургического лечения, с целью выбора наиболее безопасного вида анестезии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли добровольное участие 39 мужчин в возрасте от 60 до 74 лет, которые находились на стационарном лечении в урологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) в период с декабря 2019 г. по сентябрь 2020 г. по поводу рака предстательной железы (19 больных) и доброкачественной гиперплазии (20 больных) предстательной железы. Критериями включения пациентов в исследование были: добровольное участие в исследовании; плановое оперативное лечение; пожилой возраст (60 лет и старше); отсутствие исходных выраженных когнитивных нарушений; отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, декомпенсации; отсутствие нарушений слуха и зрения; длительность операции не более 180 мин. Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ пациента от исследования; наличие когнитивных нарушений; наличие поливалентной аллергии; прием антидепрессантов или седативных препаратов; эндокринологические заболевания с длительной заместительной терапией; психические заболевания; эпилепсия; хронические инфекции; перенесенное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; алкоголизм; операции на сердце и магистральных сосудах в анамнезе;

длительность оперативного вмешательства более 180 минут; интраоперационная кровопотеря 10 мл/кг массы тела и более.

Всем пациентам дважды исследовали когнитивный статус: за 24-72 часа до хирургического вмешательства и через 5-7 суток после него. Одновременно применялись две методики нейропсихологического тестирования: Монреальская шкала оценки когнитивной функции (КФ) (MoCA) и короткая шкала оценки психического статуса (MMSE), позволяющие быстро (прохождение каждого из тестов требует не более 10-15 минут даже у пожилых пациентов) и объективно выполнить анализ состояния КФ. Валидность MoCA и MMSE подтверждают в своих работах многие авторы [6, 7]

В зависимости от объема оперативного лечения и вида анестезии все больные были разделены на две группы (табл. 1). В первую группу были включены 19 больных с раком предстательной железы в стадии T1-2N₀M₀ с суммарным индексом Глисона не более 6 баллов, которым была выполнена радикальная простатэктомия под комбинированной анестезией: продленная эпидуральная анестезия 0,75% раствором ропивакаина (15-20 мл), которая сопровождалась внутривенной седацией 1% раствором пропофола. Во вторую группу были включены 20 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которым была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы под эпидуральной анестезией 0,75% раствором ропивакаина (15-20 мл), которая сопровождалась внутривенной седацией 1% раствором пропофола.

Таблица 1

Характеристика пациентов, которым проводилась регионарная анестезия

Показатели	I группа (n = 19)	II группа (n = 20)
Возраст, лет	64 ± 4	67 ± 7
Операционно-анестезиологический риск по Гологорскому), баллы	II-III В	II-III Б

Межгрупповых различий при делении больных – статистически не выявлено.

Пациентам обеих групп проводилась профилактическая премедикация, включающая глюкокортикоиды, антигистаминные препараты и М-холинолитики, при необходимости. После катетеризации периферической вены, проведения внутривенной инфузии сбалансированными растворами кристаллоидов в объеме 600-800 мл, проводили эпидуральную анестезию раствором ропивакаина 0,75%. Если предполагаемая длительность операции превышала 120 минут, то пациенту проводилась установка эпидурального катетера для интраоперационного и послеоперационного введения анестетика в эпидуральное пространство. Интраоперационно осуществлялся мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиография (ЭКГ), сатурации кислорода (SpO₂) монитором MEC 1000 (Mindray Passport 5). Уровень седации оценивался клинически и с помощью BIS-монитора (BIS VISTA).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи лицензионной программы MedStat. Для определения доверительного интервала доли применялось угловое преобразование Фишера. Для сравнения доли связанных выборок применялся Критерий МакНемара

(с учетом поправки Йейтса). Изменения считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 90 до 180 минут, в среднем составляя 135 ± 45 минут. При всех видах проводимого анестезиологического пособия интраоперационная инфузионная терапия проводилась сбалансированными растворами кристаллоидов и коллоида (Гелофузин). Трансфузию компонентов крови (альбумин, свежемороженая плазма, эритроцитарная и тромбоцитарная масса) у исследуемых групп больных не проводили. Длительность операции в 1 группе составила 150 ± 20 минут с объемом кровопотери 500 ± 200 мл. Во 2 группе время операции – 90 ± 30 минут с кровопотерей 300 ± 100 мл. Показатели гемодинамики в обеих группах были сопоставимы: АД 130–120/80–70 мм рт. ст. и ЧСС 60–70 в 1 мин. Уровень седации в обеих группах составлял 45–50 единиц. Исследование когнитивной функции в послеоперационном периоде показало незначительное снижение баллов в обеих группах, от исходных данных, однако при сравнении доли пациентов со снижением когнитивной функции в послеоперационном периоде, выявлено статистически значимое повышение (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования когнитивной функции у пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах

Показатели	Методы нейропсихологического тестирования			
	MoCA		MMSE	
	Результаты по отношению к хирургическому лечению			
	До	После	До	После
I группа – продленная эпидуральная анестезия с седацией пропофолом (n=19)				
Сумма баллов (M±m)	22,02±1,28	20,34±2,04	26,14±2,06	24,04±1,17
Число пациентов со снижением когнитивной функции	0	4	0	4
Доля пациентов со снижением когнитивной функции с 95% ДИ	0% (0% - 9,5%)	21,1% (5,5% - 43,2%)*	0% (0% - 9,5%)	21,1% (5,5% - 43,2%)*

Продолжение таблицы 2				
II группа — эпидуральная анестезия с седацией пропофолом (n=20)				
Сумма баллов (M±m)	23,51±2,35	21,45±2,15	26,48±1,48	24,08±2,25
Число пациентов со снижением когнитивной функции	0	3	0	3
Доля пациентов со снижением когнитивной функции с 95% ДИ	0% (0% - 6,4%)	15% (2,7% - 34,9%)**	0% (0% - 6,4%)	15% (2,7% - 34,9%)**

Обозначения: ДИ – доверительный интервал; М – среднее; m – ошибка среднего

*- p=0,003. в сравнении с исходным уровнем

** - p<0,001 в сравнении с исходным уровнем

В 1 группе у 4 (21,05%) пациентов отмечалось снижение суммы баллов как при проведении нейропсихологического тестирования (в среднем на 8,8%), так и при оценке психического статуса (в среднем на 9,1%). При сравнении доли события в двух связанных выборках выявлено статистически значимое повышение количества пациентов со снижением когнитивной функции в послеоперационном периоде.

Во 2 группе у 3 (15%) пациентов отмечалось снижение суммы баллов как при оценке по MoCA (в среднем на 7,7%), так и при оценке по MMSE (в среднем на 8,1%). При сравнении доли события в двух связанных выборках выявлено статистически значимое повышение количества пациентов со снижением когнитивной функции в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что предикторами развития послеоперационной когнитивной дисфункции у возрастных пациентов является комплекс периоперационных факторов: длительность операции, продолжительность комбинированной анестезии, объем и травматичность оперативного вмешательства.

Послеоперационная когнитивная дисфункция может сформироваться и после малоинвазивных хирургических вмешательств, поэтому целесообразно с целью диагностики шире использовать

методы объективной оценки психических функций пациентов в раннем послеоперационном периоде для их своевременной коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2019; 16 (1): 19-28.
2. Соленкова А.В., Бондаренко А.А., Лубнин А.Ю., Дзюбанова Н.А. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста. Анестезиология и реаниматология. 2012; 4: 13-20.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004; 9(1): 4-8.
4. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема. Доктор. 2006; 5: 19-23.
5. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., и соавт. Периоперационное ведение гериатрических пациентов, проект клинических рекомендаций ФАР. Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова. 2018; 1: 60-74.
6. Политов М.Е., Бастрикин С.Ю., Буланова Е.Л., Овечкин А.М.

Влияние анестезиологической тактики на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; IX (4): 21-27.

7. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. Медицина неотложных состояний. 2017; 4(83): 9-15.

REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where to go next [Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where to go next]. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16 (1): 19-28 (in Russian).

2. Solenkova A.V., Bondarenko A.A., Lubnin A.Yu., Dzyubanova N.A. Postoperative cognitive changes in elderly and senile patients [Postoperative cognitive changes in elderly and senile patients]. Anesthesiology and resuscitation. 2012; 4: 13-20 (in Russian).

3. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Mild cognitive disorders in old age [Mild cognitive disorders in old age]. Neurological Journal. 2004; 9(1): 4-8 (in Russian).

4. Zakharov V.V. Violation of cognitive functions as a medical and social problem [Cognitive impairment as a medical and social problem]. Doctor. 2006; 5: 19-23 (in Russian).

5. Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoriev E.V., et al. Perioperative management of geriatric patients, draft clinical recommendations of the FAR [Perioperative management of geriatric patients, draft clinical recommendations of the FAR]. Bulletin of intensive therapy named after A.I.Saltanov. 2018; 1: 60-74 (in Russian).

6. Politov M.E., Bastrikin S.Yu., Bulanov E.L., Ovechkin A.M. The influence of anesthesiological tactics on the

development of cognitive disorders after hip and knee arthroplasty operations [The influence of anesthesiological tactics on the development of cognitive disorders after hip and knee arthroplasty operations]. Regional anesthesia and treatment of acute pain. 2015; IX (4): 21-27 (in Russian).

7. Novitskaya-Usenko L.V. Postoperative cognitive dysfunction in the practice of an anesthesiologist [Postoperative cognitive dysfunction in the practice of an anesthesiologist]. Emergency medicine. 2017; 4(83): 9-15 (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городник Георгий Анатольевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- д.мед.н., профессор, заведующий кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Ермилова Мария Викторовна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Ермилов Станислав Геннадиевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- к.мед.н., доцент урологии

Ермилов Геннадий Игоревич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- к.мед.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО
- stanislavermilov@rambler.ru
- Телефон: +79493351310

Егоров Александр Александрович

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Билошапка Виталий Алексеевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
- к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

УДК 616.1/9-036.111-001.8-056.5

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.24.11.018

ГИПОКСИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., Потапов В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Аннотация. Проведен сравнительный анализ нарушений энергетического обмена у пациентов в критических состояниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Установлено, что независимо от этиологии, для пациентов в критических состояниях характерно повышенное потребление кислорода. Метаболический ацидоз, как проявление тканевой гипоксии, развивается только при резко выраженных нарушениях доставки кислорода.

Ключевые слова: критические состояния, тканевая гипоксия, энергетический обмен

HYPOXIA AND ENERGY PRODUCTION PROCECESS IN CRITICAL CONDITIONS OF INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS GENESIS

Kuznetsova I.V., Shramenko K.K., Potapov V.V.

Federal state Budgetary Educational Institution of Higher Education «Donetsk State Medical University named after M. Gorky», Donetsk

Summary. A comparative analysis of disturbances in energy exchange was conducted in patients in critical conditions of infectious and non-infectious genesis origin. It was found that, regardless of the etiology, increased oxygen consumption is characteristic for patients in critical condition. Metabolic acidosis, as a manifestation of tissue hypoxia, develops only with pronounced violations of oxygen delivery.

Key words: critical conditions, tissue hypoxia, energy production processes

ВСТУПЛЕНИЕ

По определению Г.А.Рябова (1988), критическое состояние (КС) – это состояние больного, при котором расстройства деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции. Критические состояния по своему генезу можно разделить на 2 большие группы: инфекционные и неинфекционные. Все КС, независимо от причины, имеют

общие закономерности течения и определяются не столько специфичностью этиологического фактора, сколько ответом макроорганизма на его воздействие. Клинически универсальный механизм патогенеза КС проявляется наличием общих неспецифических симптомов и синдромов с развитием полиорганной дисфункции или недостаточности. В свою очередь, клиническая картина обусловлена различными вариантами и степенью выраженности таких типовых

патологических процессов как воспаление, компенсаторно-приспособительные реакции, гипоксия [1].

Интенсификация воспалительных процессов сопровождается повышенной потребностью организма в кислороде. Возникающая в результате абсолютного или относительного дефицита кислорода гипоксия – одна из основных причин нарушений метаболизма и функций клетки при КС различного генеза [2].

В настоящее время изучение проблемы гипоксии находится на стадии примирения и взаимной адаптации противоречивых фактов, полученных различными специалистами – представителями фундаментальных наук и клиницистов. Неоднозначность понимания ими даже самого термина «гипоксия» приводит к ошибкам в интенсивной терапии при попытках внедрения рекомендаций биохимиков и физиологов в практику. С точки зрения патофизиологов, гипоксия – типовой патологический процесс, с точки зрения клиницистов – синдром. Успехи биохимии по изучению молекулярных проявлений гипоксии и сформулированный в результате этих открытий основной постулат о гипоксии как главной причине недостатка свободной энергии (гипоэргоза) способствовали некоторому искажению первичного понимания термина «гипоксия». Понятия «кислородная» и «энергетическая» недостаточность стали практически синонимами. Понятие «энергетическая» недостаточность более широкое, чем «кислородная», так как предполагает дефицит не только кислорода, но и субстрата для окисления [3]. Для клинициста принципиально важно дифференцировать причины развивающегося при КС гипоэргоза, так как способы коррекции в каждом конкретном случае имеют свои особенности. Для удобства изучения целесообразно выделить 3 группы причин энергетической недостаточности

при КС: 1) вследствие нарушения доставки и утилизации кислорода; 2) в результате патологической интенсификации основного обмена; 3) в результате дефицита субстрата окисления.

Любое гипоксическое состояние – достаточно сложный механизм ответных реакций на гипоксический стимул, в который, как правило, включены все функциональные системы организма, в связи с чем гипоксия в большинстве случаев будет смешанного типа. [4]. Подавление синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводящее к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному торможению энергозависимых процессов, является причиной мультисистемных и полиорганных функционально-метаболических нарушений, характерных для гипоксии.

Для клиницистов изучение тканевой гипоксии с позиций концепции митохондриальной дисфункции представляет серьезные диагностические трудности, так как способы выявления стадии поражения митохондриальной дыхательной цепи пока еще не доступны для практической медицины и применимы только в научных лабораториях [5]. Глюкоза служит основным «топливом» в организме, так как ее запасы в виде гликогена могут легко быть мобилизованными в случае экстренной потребности в энергии. Одним из центральных путей катаболизма глюкозы является гликолиз – процесс, в ходе которого молекула глюкозы расщепляется до 2-х молекул пирувата. Образовавшийся пируват в аэробных условиях после декарбоксилирования при участии пируватдегидрогеназы (ПВДГ) в виде ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) входит в цикл Кребса, где подвергается дальнейшим превращениям с высоким

энергетическим выходом. В анаэробных условиях и при дефиците кислорода под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) пируват восстанавливается в лактат [6]. Накопление лактата приводит к развитию внутриклеточного ацидоза и включению апоптотических программ. Однако гипоксия – не единственная причина повышенной продукции лактата в клетке. К гиперлактатемии могут привести гипергликемия, нарушение утилизации лактата в печени и в легких, гипертермия, стимуляция функции коры надпочечников [8, 9]. То есть, для идентификации причин гиперлактатемии необходимо, помимо динамического контроля уровня лактата, мониторировать изменение продукта гликолиза пирувата и сопряженных с этим процессом ферментов ЛДГ и ПВДГ. Известно также, что, несмотря на причины гиперлактатемии, сам факт ее существования связан с повышением риска неблагоприятного исхода [10].

Таким образом, резюмируя данные литературы по проблеме тканевой гипоксии и сопряженного с ней энергодефицита у больных в критических состояниях различного генеза, следует отметить, неоднозначность и противоречивость имеющихся научных сведений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

провести сравнительный анализ нарушения энергетического обмена у пациентов в критических состояниях инфекционной и не инфекционной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

изучение энергетического обмена проводили у пациентов в КС 2 способами: 1) анализировали интенсивность процесса гликолиза по содержанию в крови лактата, пирувата и активности лактатдегидрогеназы; 2) контролировали содержание лактата в артериальной и в венозной крови у пациентов после операций на сердце в условиях ИК. Для определения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

в сыворотке или плазме крови использовали наборы жидких реагентов «Лактатдегидрогеназа Liquid 100» («Плива-Лахема», Чехия). Уровень пирувиноградной кислоты (пирувата) в крови определяли модифицированным методом Умбрайт, Концентрацию молочной кислоты (лактата) в крови определяли по реакции с параоксидифенилом. У всех больных контролировали показатели газового состава крови.

Исследование содержания лактата, пирувата и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в венозной крови проведено у 43 пациентов, из них – у 22 в КС инфекционного генеза и 21 – неинфекционного. Из 43 пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза в период исследования на ИВЛ находились 12 человек (по 6 пациентов из каждой группы), у остальных проводили инсuffляцию кислорода. FiO_2 от 0,3 до 0,6. У 3 пациентов показатели гемодинамики корректировали с помощью инотропных доз допамина. На фоне проводимой терапии у всех исследуемых больных уровень SpO_2 не опускался ниже безопасно допустимого, соответствующего 90 %. Колебания paO_2 в капиллярной крови – от 68 до 120 мм рт.ст., $paCO_2$ - $34,5 \pm 0,68$ мм рт.ст. Контрольную группу составили 24 здоровых донора в возрасте от 25 до 59 лет, из них – 11 женщины, 13 - мужчины. Возраст контрольной группы статистически значимо не отличается от возраста пациентов в исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика изменений содержания лактата, пирувата и активности ЛДГ в изучаемых группах приведена в таблице 1.

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что все показатели в обеих группах, за исключением соотношения лактат/пируват, достоверно выше нормальных величин.

Таблица 1

Содержание лактата, пирувата и активности ЛДГ у пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза при поступлении в ОИТ

Показатель	Контрольная группа (n=12), M±m (σ)	Инфекционные КС (n=22), M±m (σ)	Неинфекционные КС (n=21), M±m (σ)	p
Лактат, ммоль/л	1,17 ± 0,08 (0,29)	2,91 ± 0,43 (1,49)*	2,78 ± 0,28 (1,05)*	0,79
Пируват, ммоль/л	0,1 ± 0,01 (0,02)	0,46 ± 0,07 (0,27)*	0,39 ± 0,03 (0,12)*	0,45
ЛДГ, мкат/л	5,77 ± 0,55 (1,82)	11,22 ± 1,6 (5,64)^	18,22 ± 2,39 (9,29)*	0,03
Лактат/пируват	10,12 ± 0,4 (1,45)	8,37 ± 1,66 (5,76)	7,46 ± 0,85 (3,17)^	0,64

Примечания: 1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);

2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);

3. p – достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования Примечания: 1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);

2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);

3. p – достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования

Рост содержания лактата в 2,5 раза произошел на фоне повышения продукции пирувата в 4,5 раза, что свидетельствует об увеличении скорости гликолиза. Гипергликолиз в данной ситуации является следствием интенсификации обменных процессов в условиях системной воспалительной реакции и его нельзя рассматривать как проявление гипоксии до тех пор, пока транспорт кислорода будет соответствовать его утилизации. Подтверждением этому предположению являются 2-х- и 3-х-кратное повышение активности ЛДГ, а также отсутствие увеличения коэффициента лактат/пируват. Характерно, что между изучаемыми показателями у пациентов обеих групп достоверных отличий не выявлено. Увеличение содержания пирувата можно рассматривать также и как результат нарушения дальнейшего преобразования его в ацетил-КоА, чему способствует ряд причин. В частности, к ним относится накопление ацетил-КоА неуглеводной природы в результате

характерной для КС интенсификации катаболизма белков и жиров, которое по принципу обратной связи, тормозит превращения пирувата. Возможно также изменение активности пируватдегидрогеназного комплекса. Так, в литературе имеются сведения о снижении активности ПВДГ при сепсисе [11]. Отсутствие признаков гипоксии было подтверждено данными кислотно-основного состояния капиллярной крови: pH - $7,4 \pm 0,04$, BE - $0,8 \pm 1,2$ ммоль/л. Об интенсификации обменных процессов свидетельствовало и повышение потребления кислорода: SvO₂ находилось в пределах $64,5 \pm 2,1$ %.

Ко второму этапу исследования у всех пациентов показатели гемодинамики были стабильными, восстановилось самостоятельное адекватное дыхание, инсuffляция кислорода проводилась у 5 пациентов (FiO₂ - 0,3 - 0,4). SpO₂ - $92,3 \pm 2,9$ %. По данным газового и кислотно-основного анализа капиллярной крови, отмечается тенденция к развитию метаболического алкалоза: pH - $7,43 \pm 0,03$,

$pCO_{2\text{кап}} - 37,4 \pm 1,36$ мм рт.ст., $VE_{\text{кап}} - +2,2 \pm 1,9$ ммоль/л. $SvO_2 - 67,5 \pm 1,2$ %.

У 3 пациентов из группы КС неинфекционного генеза на фоне тяжелого течения травматической болезни присоединились инфекционные осложнения (у 1 – нагноение раны,

у 2 – пневмония), в связи с чем, результаты их обследования дополнили таковые в группе инфекционных КС. Данные исследования показателей лактата, пирувата и ЛДГ на 7 сутки лечения в ОИТ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание лактата, пирувата и активность ЛДГ у пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза на 7 сутки лечения в ОИТ

Показатель	Инфекционные КС (n=25), $M \pm m$ (σ)	p_1	Неинфекционные КС (n=18), $M \pm m$ (σ)	p_1	p_2
Лактат, ммоль/л	$3,1 \pm 0,96$ (1,6)*	0,84	$1,98 \pm 0,41$ (1,5)*	<0,05	0,47
Пируват, ммоль/л	$0,28 \pm 0,04$ (0,06)*	0,46	$0,22 \pm 0,03$ (0,11)*	<0,05	0,45
ЛДГ, мкат/л	$11,13 \pm 1,5$ (3,8)^	0,52	$10,01 \pm 1,13$ (3,5)*	<0,004	0,86
Лактат/пируват	$12,29 \pm 2,3$ (5,8)^	<0,05	$11,47 \pm 1,4$ (4,45)^	<0,02	0,84

Примечания:

1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);
2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);
3. p_1 – достоверность различий в группе по сравнению с предыдущим этапом исследования;
4. p_2 - достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования.

Приведенные в (табл. 2.) данные позволяют убедиться в том, что 7 суток для лечения пациентов в КС - небольшой срок, за который не успевает произойти нормализация изучаемых показателей даже в случаях положительной динамики, так как сохраняется действие поддерживающих патологические изменения факторов воспаления. Хотя на втором этапе обследования достоверных различий в сравниваемых показателях между группами, по-прежнему, нет, тем не менее, более убедительная направленность к нормализации показателей четко прослеживается в группе больных в КС неинфекционного генеза при условии отсутствия у них вторичных инфекционных осложнений. У пациентов в КС инфекционной природы характер динамических изменений иной. Наряду с достоверным

снижением содержания пирувата ($p < 0,001$) происходит достоверное повышение уровня лактата ($p < 0,04$). Отмечен рост соотношения лактат/пируват ($p < 0,05$), но отличия этого коэффициента недостоверны, по сравнению с контрольными. По данным газового состава венозной крови, сохранялся высокий уровень потребления кислорода: SvO_2 не превышало $66,3 \pm 1,9$ %.

Описанные изменения в группе пациентов в КС инфекционного генеза можно трактовать как истощение резервных возможностей клетки по обеспечению растущих энергетических потребностей организма и свидетельство развивающейся на фоне «пожара обмена» тканевой гипоксии. Дефицит кислорода в такой ситуации относительный, так как у изучаемых больных не выявлено критических нарушений его диффузии и

транспорта. В группе больных в КС неинфекционного генеза в случаях неосложненного течения основной болезни высокое потребление кислорода, учитывая динамику показателей интенсивности гликолиза, было достаточным для обеспечения аэробных процессов в клетках.

ВЫВОДЫ

1. Для КС, независимо от причины их вызвавшей, характерно развитие гиперметаболизма. На начальных этапах болезни интенсификация обмена проявляется состоянием компенсаторного гипергликолиза с увеличением содержания в крови как лактата, так и пирувата на фоне повышенного потребления кислорода и суточного расхода энергии. Признаки тканевой гипоксии при адекватной доставке кислорода могут отсутствовать. К 7 суткам исследования в группе септических больных и у пациентов в КС первично неинфекционного генеза в случае возникновения септических осложнений в результате несоответствия кислородного транспорта растущим кислородным потребностям тканей развивается тканевая гипоксия, проявляющаяся увеличением содержания лактата и коэффициента лактат/пируват.

2. Метаболический ацидоз, как проявление тканевой гипоксии, развивается при резко выраженных нарушениях доставки кислорода. При относительном дефиците кислорода в результате повышенного потребления его тканями формируется гипоксический метаболический алкалоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Москва: Медицина, 1988. – 287 с.
2. Цыкленко В. А., Соколов А. Ю., Калинин Р. Е. Гипоксия и энергетический обмен при инфекционных заболеваниях // Вестник Тюменского Государственного Университета. - 2010. - № 5. - С. 5-11.

3. Галушко Е. М., Маркова О. О., Петрова Н. А. Гипоксия и энергетический обмен при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 2017. - № 1. - С. 20-25.

4. Rahal A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–19.

5. Карпов Ю. В., Кулакова Н. Ф., Попова Т. В. Гипоксия и энергетический обмен при геморрагическом шоке // Вестник интенсивной терапии. - 2017. - № 3. - С. 15-20.

6. Медведев И. Н., Синицин В. И., Кузнецова В. А. Гипоксия и энергетический обмен при острой сердечной недостаточности // Кардиология. - 2014. - № 2. - С. 47-52.

7. Yadav S. S. Microfluidic system for screening disease based on physical properties of blood // Bioimpacts. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 141–150.

8. Игнатова Т. М., Полянская Л. Б., Сироткин С. Н. Гипоксия и энергетический обмен при перитоните // Проблемы реаниматологии. - 2011. - № 4. - С. 20-25.

9. Козлов Г. И., Смирнов Д. А., Петров С. Н. Гипоксия и энергетический обмен при острой респираторной недостаточности // Респираторная медицина. - 2012. - № 1. - С.26-32.

10. Исаков В. А., Миронова Н. А., Романова Т. Г. Гипоксия и энергетический обмен при тяжелой пневмонии // Пульмонология. - 2015. - № 3. - С. 34-39.

11. Смирнов Д. А., Петров И. И., Левитас А. И. Гипоксия и энергетический обмен при сепсисе // Инфекционные болезни. - 2015. - № 2. - С. 10-15.

REFERENCES

1. Ryabov G.A. Gipoksiya kriticheskikh sostoyanij [Hypoxia of critical conditions] / Moskva: Medicina, 1988. – 287 s. (in Russian).
2. Cyklenko V. A., Sokolov A.

YU., Kalinin R. E. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri infekcionnyh zabolevaniyah [Hypoxia and energy metabolism in infectious diseases] // Vestnik Tyumenskogo Gosudarstvennogo Universiteta. - 2010. - № 5. - S. 5-11. (in Russian).

3. Galushko E. M., Markova O. O., Petrova N. A. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in chronic heart failure] // Kardiologiya. - 2017. - № 1. - S. 20-25. (in Russian).

4. Rahal A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // BioMed research international. – 2014. –Vol. 2014. – P. 1–19. (in Russian).

5. Karpov YU. V., Kulakova N. F., Popova T. V. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri gemorragicheskom shoke [Hypoxia and energy metabolism in hemorrhagic shock] // Vestnik intensivnoj terapii. - 2017. - № 3. - S. 15-20. (in Russian).

6. Medvedev I. N., Sinicin V. I., Kuznecova V. A. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri ostroj serdechnoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in acute heart failure] // Kardiologiya. - 2014. - № 2. - S. 47-52. (in Russian).

7. Yadav S. S. Microfluidic system for screening disease based on physical properties of blood // Bioimpacts. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 141–150.

8. Ignatova T. M., Polyanskaya L. B., Sirotkin S. N. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri peritonite [Hypoxia and energy metabolism in peritonitis] // Problemy reanimatologii. - 2011. - № 4. - S. 20-25. (in Russian).

9. Kozlov G. I., Smirnov D. A., Petrov S. N. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri ostroj respiratornoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in acute respiratory failure] // Respiratornaya medicina. - 2012. - № 1. - S.26-32. (in Russian).

10. Isakov V. A., Mironova N. A., Romanova T. G. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri tyazhelej pnevmonii [Hypoxia and energy metabolism in severe pneumonia] //

Pul'monologiya. - 2015. - № 3. - S. 34-39. (in Russian).

11. Smirnov D. A., Petrov I. I., Levitas A. I. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri sepsis [Hypoxia and energy metabolism in sepsis] // Infekcionnye bolezni. - 2015. - № 2. - S. 10-15. (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова Ирина Вадимовна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук, профессор

Шраменко Екатерина Константиновна,

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук, профессор

Потапов Владимир Владимирович

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- кандидат мед. наук, ассистент кафедры

УДК: 616.9:578.834.1:616.3]-053.2

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.28.27.019

К ВОПРОСУ О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ИНФЕКЦИИ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

Махмутов Р.Ф., Лихобаба О.А., Бобровицкая А.И., Лихобабин А.А., Ильина Э.Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ. Вирус SARS-CoV-2 представляет определенную опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, как в ходе острой инфекции, так и после купирования основных симптомов заболевания. Мультисистемный воспалительный процесс при COVID-19 инфекции характеризуется, в том числе, и поражением желудочно-кишечного тракта у детей. В данной статье представлен анализ некоторых интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации у детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями.

Цель исследования. Изучить значимость некоторых интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями у детей.

Методы исследования. Изучены клинико-патогенетические особенности у 38 детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями. Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Диагноз первичной формы COVID-19 инфекции, устанавливался в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра». С целью оценки состояния защитных систем организма при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей, изучили состояние общего реактивного потенциала и эндогенной интоксикации по показателям гемограммы. Родители (законные представители) пациентов и сами дети дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Анализ случаев COVID-19 инфекции позволяет выявить различные проявления болезни (поражение органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других систем организма). Комплексная оценка показателей интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей, свидетельствует о наличии неспецифической и специфической эндогенной интоксикации.

Выводы. Использование интегральных показателей периферической крови расширяет возможности получения достаточной информации о состоянии общего реактивного потенциала и эндогенной интоксикации организма, особенностях иммунного ответа на специфический раздражитель, выраженности метаболических нарушений, степени выраженности эндогенной интоксикации, характера воспалительной реакции при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей. Это важно учитывать для профилактики риска развития осложнений в постковидный период у таких пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечный тракт, реактивный потенциал, эндогенная интоксикация, дети

TO THE QUESTION ABOUT SOME ASPECTS OF THE COURSE OF COVID-19 INFECTION WITH GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN

Makhmutov R. F., Likhobabina O. A., Bobrovitskaya A. I., Likhobabin A. A., Ilyanaya E. F.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «M. Gorky Donetsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

SUMMARY. The SARS-CoV-2 virus poses a certain danger in terms of decompensation of existing chronic diseases, both during acute infection and after the relief of the main symptoms of the disease. The multisystem inflammatory syndrome in COVID-19 infection is characterized, among other things, by damage to the gastrointestinal tract in children. This article presents an analysis of some integral indices of reactive potential and endogenous intoxication in children with COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations.

The purpose of the study. To study the significance of some integral indices of reactive potential and endogenous intoxication in COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations, in children.

Research methods. Clinical and pathogenetic features were studied in 38 children with COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations. The control group consisted of 30 healthy children. The diagnosis of the primary form of COVID-19 infection was established in accordance with the "ICD 10th revision". In order to assess the state of the body's defense systems in COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations, in children, the state of general reactive potential and endogenous intoxication was studied according to hemogram indicators. The parents (legal representatives) of the patients and the children themselves gave voluntary informed consent to participate in the study.

Results. The analysis of COVID-19 infection cases makes it possible to identify various manifestations of the disease (damage to the respiratory system, cardiovascular system, gastrointestinal tract and other body systems). It is very difficult to determine whether health disorders are associated with an infectious agent or with ongoing therapy. A comprehensive assessment of the indicators of the integral indices of reactive potential and endogenous intoxication in COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations, in children, indicates the presence of nonspecific and specific endogenous intoxication.

Conclusions. The use of integral indicators of peripheral blood expands the possibilities of obtaining sufficient information about the state of the general reactive potential and endogenous intoxication of the body, the features of the immune response to a specific stimulus, the severity of metabolic disorders, the severity of endogenous intoxication, the nature of the inflammatory reaction in COVID-19 infection, with gastrointestinal manifestations, in children. This is important to take into account for the prevention of the risk of complications in the postcovid period in such patients.

Key words: *COVID-19, gastrointestinal tract, reactive potential, endogenous intoxication, children*

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 представляет определенную опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, как в ходе острой инфекции, так и после купирования основных

симптомов заболевания [1-4, 6-11]. Мультисистемный воспалительный процесс при COVID-19 инфекции характеризуется, в том числе, и поражением желудочно-кишечного тракта у детей [3, 6, 8-11]. В данной статье

представлен анализ некоторых интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации у детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить значимость некоторых интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены и проанализированы клинические особенности течения COVID-19 инфекции с гастроинтестинальными проявлениями у 38 детей (в возрасте от 6 до 18 лет), которые составили исследуемую группу (ИГ). В контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых детей (аналогичного возраста).

Критерии включения: возраст от 6 до 18 лет, эпизод острой COVID-19 инфекции (подтвержден лабораторно (ПЦР)), отсутствие соматической (хронической) патологии в стадии обострения, информированное согласие родителей ребенка и/или самих детей на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети, у которых не было в анамнезе заболевания COVID-19 инфекции (подтвержденной лабораторно (ПЦР)), наличие соматической (хронической) патологии в стадии обострения, отказ родителей ребенка и/или самих детей на участие в исследовании.

Верификацию диагноза проводили по данным результатов клинко-лабораторно-инструментальных исследований, заключений специалистов (врачей-педиатров, врачей-гастроэнтерологов, врачей-инфекционистов, врачей-аллергологов-иммунологов) и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра».

Все дети ИГ имели контакт с подтвержденной COVID-19 инфекцией у родителей. В зависимости от эпидемиологического анамнеза

обследованные пациенты были разделены на 3 группы риска. Высокий риск – тесный семейный контакт, имевший предполагаемый (или подтвержденный) случай COVID-19 инфекции в течение 14 дней до начала их заболевания. Средний риск – наличие семейного случая пневмонии в семье. Низкий риск – отсутствие случаев COVID-19 инфекции за пределами семьи.

Подозрительный случай оценивали у детей из группы высокого риска при наличии 2 синдромов: лихорадка, поражение респираторного тракта, или желудочно-кишечного тракта (рвота, тошнота диарея). Оценивали характер изменений в гемограмме (лейкопения и лимфоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка). Для детей, входящих в группу среднего или низкого риска, аналогичные диагностические критерии применялись после исключения инфекций дыхательных путей другой этиологии.

С целью оценки состояния защитных систем организма при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей, изучили состояние общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК), клеточно-фагоцитарный показатель (КФП), иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП), аллергическая настроенность организма (АНО)). Также изучили и показатели эндогенной интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный (ЛИИм), реактивный ответ нейтрофилов (РОН), индекс резистентности организма (ИРО), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс лимфоцитарно-гранулоцитарный (ИЛГ), индекс Гаркави (ИГ), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), индекс Кребса (ИК), ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ)) [2, 5].

Исследование соответствует этическим требованиям Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы о

правах человека и биомедицине, положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики, полностью исключает ограничение прав пациента и/или нанесения вреда его здоровью. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, проведено в рамках НИР ВУЗа.

Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программных пакетов Excel XP и STATISTICA 6,0. Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии (σ^2) и достоверного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). При оценке достоверности определялись критерий Стьюдента (t). Статистически значимыми были данные с уровнем достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ случаев COVID-19 инфекции позволяет выявить различные проявления болезни (поражение органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других систем организма). Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует преимущественно с

рецепторами АПФ-2, присутствующими в клетках, как в слизистой желудочно-кишечного тракта, так и в эндотелии кровеносных сосудов, поэтому трудно определить связаны ли нарушения в состоянии здоровья с инфекционным агентом или с проводимой терапией.

При госпитализации у детей ИГ тяжелый гастроинтестинальный синдром зафиксирован в 36,84% случаев, эксикоз – в 13,16%. Основными клиническими проявлениями болезни у детей ИГ были: тонзиллит (86,84%), общая слабость (76,32%), отсутствие аппетита (68,42%), боль в горле (65,79%), заложенность носа (65,79%), «озноб» (65,79%), субфебрильная температура (57,89%), кашель (57,89%), головная боль (55,26%), частый (5-12 раз в сутки) жидкий стул (39,47%), однократная рвота (36,84%), миалгия (34,21%), «першение» в горле (34,21%), нарушение обоняния и вкуса (26,32%).

Для оценки состояния защитных систем организма у детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями и в КГ изучено состояние общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Общий реактивный потенциал организма при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей ($M \pm m$, усл. ед.)

Показатели	Исследуемая группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 30)
НЭК	$0,83 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,05$
КФП	$569,46 \pm 8,61$	$471,90 \pm 12,50$
ИЛП	$284,73 \pm 9,41^*$	$618,00 \pm 17,80$
АНО	$790,01 \pm 0,12^*$	$337,10 \pm 14,90$

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 1, уровень показателя НЭК у детей в ИГ превышал на 64,0% ($0,83 \pm 0,09$ усл. ед.) значения в КГ ($0,50 \pm 0,05$ усл. ед.). Это

свидетельствует о наличии у детей в ИГ выраженных метаболических нарушений, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления,

адсорбцией их на эритроцитах, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя КФП у детей в ИГ превышал на 20,6% ($569,46 \pm 8,61$ усл. ед.) значения в КГ ($471,90 \pm 12,50$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ асептического характера воспалительной реакции организма и способности организма предупредить бактериальный характер осложнения процесса [2, 5].

Уровень показателя ИЛП у детей в ИГ был ниже на 53,9% ($284,73 \pm 9,41$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($618,00 \pm 17,80$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ недостаточного иммунного

ответа на антигенное раздражение, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя АНО у детей в ИГ был превышал 134,4% ($790,01 \pm 0,12$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($337,10 \pm 14,90$ усл. ед.). Это свидетельствует о резком уменьшении количества эозинофилов у детей в ИГ, что соответствует литературным данным [2, 5].

Для оценки состояния защитных систем организма у детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями и в КГ изучено состояние эндогенной интоксикации по показателям гемограммы (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ), что представлено в таблице 2.

Таблица 2

Особенности индексов эндогенной интоксикации при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей ($M \pm m$, усл. ед.)

Показатели	Исследуемая группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 30)
ЛИИ	$1,54 \pm 0,08$	$1,50 \pm 0,50$
ЛИИм	$1,55 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,50$
РОН	$1,13 \pm 0,15$	$0,71 \pm 0,07$
ИРО	$27,51 \pm 2,41^*$	$75,00 \pm 25,00$
ИСЛК	$1,61 \pm 0,09$	$1,96 \pm 0,56$
ИЛГ	$73,54 \pm 0,18^*$	$4,56 \pm 0,37$
ИГ	$1,21 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,50$
ИЛСОЭ	$68,48 \pm 0,16^*$	$1,87 \pm 0,76$
ИК	$1,84 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,46$
ЯИЭ	$0,31 \pm 0,07^*$	$0,05 \pm 0,08$

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$

Согласно данным таблицы 2, уровень показателя ЛИИ у детей в ИГ сохранялся на уровне ($1,54 \pm 0,08$ усл. ед.) значения в КГ ($1,50 \pm 0,50$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ асептического характера воспалительного процесса в организме, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ЛИИм у детей в ИГ сохранялся на уровне ($1,55 \pm 0,05$ усл. ед.) значения в КГ ($1,50 \pm 0,50$ усл. ед.). Это свидетельствует о степени эндогенной интоксикации у детей в ИГ, эффективности

проводимой терапии, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя РОН у детей в ИГ превышал на 159,0% ($1,13 \pm 0,15$ усл. ед.) значения в КГ ($0,71 \pm 0,07$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ компенсирования эндогенной интоксикации, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИРО у детей в ИГ был значительно ниже ($27,51 \pm 2,41$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($75,00 \pm 25,00$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ возможности развития

осложнений чаще, вирусно-бактериального характера, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИСКЛ у детей в ИГ был ниже ($1,61 \pm 0,09$ усл. ед.) значения в КГ ($1,96 \pm 0,56$ усл. ед.). Это свидетельствует об отсутствии у детей в ИГ бактериальных осложнений, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИЛГ у детей в ИГ значительно превышал ($73,54 \pm 0,18$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($4,56 \pm 0,37$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ интоксикации инфекционного характера, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИГ у детей в ИГ значительно превышал ($1,21 \pm 0,03$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($0,30 \pm 0,50$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ лимфоцитоза и воспалительного процесса вирусной этиологии, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИЛСОО у детей в ИГ значительно превышал ($68,48 \pm 0,16$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($1,87 \pm 0,76$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ интоксикации, связанной с аутоиммунным процессом, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ИК у детей в ИГ сохранялся на уровне ($1,84 \pm 0,14$ усл. ед.) значения в КГ ($1,80 \pm 0,46$ усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей в ИГ аутоиммунного воспалительного процесса в легкой форме, что соответствует литературным данным [2, 5].

Уровень показателя ЯИЭ у детей в ИГ значительно превышал ($0,31 \pm 0,07$ усл. ед., $p < 0,05$) значения в КГ ($0,05 \pm 0,08$ усл. ед.). Это свидетельствует о более выраженном поражении ядер клеток гемограммы и позволяет оценить состояние у детей в ИГ как тяжелое, несмотря на наличие удовлетворительного самочувствия (мнимое и ошибочное), что соответствует литературным данным [2, 5].

Следовательно, комплексная оценка показателей интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной

интоксикации у детей при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, свидетельствует о наличии неспецифической и специфической эндогенной интоксикации.

Нами установлено, что COVID-19 способен нарушать микробиоту кишечника, обогащая его условно-патогенными микроорганизмами.

Детям в ИГ назначали терапию в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями по лечению COVID-19 инфекции. На фоне проводимой терапии продолжительность вышеуказанных симптомов колебалась в пределах 5-10 дней.

По данным катамнестического наблюдения детей ИГ, постковидный синдром наблюдался в 35% случаях (преобладали головная боль, астения и длительный субфебрилитет).

ВЫВОДЫ

Использование интегральных показателей периферической крови расширяет возможности получения достаточной информации о состоянии общего реактивного потенциала и эндогенной интоксикации организма, особенностях иммунного ответа на специфический раздражитель, выраженности метаболических нарушений, степени выраженности эндогенной интоксикации, характера воспалительной реакции при COVID-19 инфекции, с гастроинтестинальными проявлениями, у детей. Это важно учитывать для профилактики риска развития осложнений в постковидный период у таких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобровицкая А. И. Лихобаба О. А., Махмутов Р. Ф., Пошихонова Ю. В., Сухорукова Л. А. Трудности диагностики внебольничных пневмоний в условиях пандемии у детей. Журнал инфектологии. 2023; 15(2(1)): 33–35.
2. Бобровицкая А. И., Махмутов Р. Ф., Лихобаба О. А., Пошихонова Ю. В.,

Сухорукова Л. А. Значимость некоторых интегральных индексов реактивного потенциала и эндогенной интоксикации при COVID-19 инфекции у детей. Медико-социальные проблемы семьи. 2023; 28(2): 52–57.

3. Захарова И. Н., Османов И. М., Творогова Т. М., Бережная И. В., Махаева А. В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022; 1: 8–14.

4. Лихобабаина О. А., Махмутов Р. Ф., Боровицкая А. И., Пошехонова Ю. В., Захарова Л. А. Многообразие факторов определяющих состояние организма детей и подростков. Университетская клиника. 2023; 2 (47): 60–67.

5. Махмутов Р. Ф. Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез, дифференциальная диагностика) : дис. ... доктора. мед. наук. Донецк; 2022. 364.

6. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей : методические рекомендации Версия 2. Утв. Минздравом России 03.07.2020 г. Москва; 2020. 74.

7. Пошехонова Ю. В., Лихобабаина О. А., Махмутов Р. Ф., Боровицкая А. И. Нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей: Клинический случай. Медико-социальные проблемы семьи. 2023; 28(1): 104–108.

8. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7–8: 3–96.

9. Рзянкина М. Ф., Потапова К. Э. «По волнам» новой коронавирусной инфекции COVID-19: особенности клинического течения у детей. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики новой

коронавирусной инфекции COVID-19 : материалы международной научно-практической конференции. 22-23 апреля 2021 г. Хабаровск ; 2021: 62–65.

10. Xiaoxia Lu, Liqiong Zhang, Hui Du, Jingjing Zhang, Yuan Y Li, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N. Engl. J. Med. 2020; 382(17): 1663–1665.

11. Nuno-Gonzalez A., Martin-Carrillo P., Magaletsky K., Martin Rios M. D., Herranz Mañas C. et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. Br. J. Dermatol. 2021; 184(1): 184–185. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19564>.

REFERENCES

1. Bobrovickaya A. I., Likhobabina O. A., Makhmutov R. F., Poshekhonova YU. V., Suhorukova L. A. Trudnosti diagnostiki vnebol'nichnyh pnevmonij v usloviyah pandemii u detej [Difficulties in diagnosing community-acquired pneumonia in the context of a pandemic in children]. Zhurnal infektologii. 2023; 15(2(1)): 33–35 (in Russian).

2. Bobrovickaya A. I., Makhmutov R. F., Likhobabina O. A., Poshekhonova YU. V., Suhorukova L. A. Znachimost' nekotoryh integral'nyh indeksov reaktivnogo potenciala i endogennoj intoksikacii pri COVID-19 infekcii u detej [Significance of some integral indices of reactive potential and endogenous intoxication in COVID-19 infection in children]. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2023; 28(2): 52–57 (in Russian).

3. Zaharova I. N., Osmanov I. M., Tvorogova T. M., Berezhnaya I. V., Mahaeva A. V. Postkovidnyj sindrom u detej v strukture COVID-19 [Postcovid syndrome in children in the structure of COVID-19.]. Pediatriya. Consilium Medicum. 2022; 1: 8–14 (in Russian).

4. Likhobabina O. A., Makhmutov R. F., Bobrovickaya A. I., Poshekhonova YU. V., Zaharova L. A. Mnogoobrazie faktorov opredelyayushchih sostoyanie organizma detej i podrostkov [The variety of factors determining the state of the body of children

and adolescents]. Universitetskaya klinika. 2023; 2 (47): 60–67 (in Russian).

5. Makhmutov R. F. Pervichnaya forma Epshtejna-Barr virusnoj infekcii i zabolevaniya, imeyushchie limfoproliferativnyj sindrom (klinika, patogenez, differencial'naya diagnostika) : dis. ... doktora. med. nauk [The primary form of Epstein-Barr viral infection and diseases with lymphoproliferative syndrome (clinic, pathogenesis, differential diagnosis): Dokt.med.sci.diss.abs.]. Doneck; 2022. 364 (in Russian).

6. Osobennosti klinicheskikh proyavlenij i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej : metodicheskie rekomendacii Versiya 2. Utv. Minzdravom Rossii 03.07.2020 g.[Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children : guidelines Version 2. Approved by the Ministry of Health of Russia 03.07.2020]. Moskva; 2020. 74 (in Russian).

7. Poshekhonova YU. V., Likhobabina O. A., Makhmutov R. F., Bobrovickaya A. I. nejrovegetativnye proyavleniya postkovidnogo sindroma u detej: Klinicheskij sluchaj [Neurovegetative manifestations of postcovid syndrome in children: A clinical case]. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2023; 28(1): 104–108 (in Russian).

8. Rekomendacii po vedeniyu bol'nyh s koronavirusnoj infekciej COVID-19 v ostroj faze i pri postkovidnom sindrome v ambulatornyh usloviyah / pod red. prof. P. A. Vorob'eva [Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings / edited by prof. P. A. Vorobyov.]. Problemy standartizacii v zdavoohranenii. 2021; 7–8: 3–96 (in Russian).

9. Rzyankina M. F., Potapova K. E. «Po volnam» novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19: osobennosti klinicheskogo techeniya u detej [According to the waves of the" new coronavirus infection COVID-19: features of the clinical course in children.].

Aktual'nye voprosy epidemiologii, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 : materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii [Topical issues of epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of new coronavirus infection COVID-19 : materials of the international scientific and practical conference. April 22-23, 2021]. Habarovsk ; 2021: 62–65 (in Russian).

10. Xiaoxia Lu , Liqiong Zhang, Hui Du, Jingjing Zhang, Yuan Y Li, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N. Engl. J. Med. 2020; 382(17): 1663–1665.

11. Nuno-Gonzalez A., Martin-Carrillo P., Magaletsky K., Martin Rios M. D., Herranz Mañas C. et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. Br. J. Dermatol. 2021; 184(1): 184–185. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19564>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Махмутов Равил Фаткулисламович

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, РФ, г. Донецк
- доктор медицинских наук
- профессор
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.
- e-mail (для связи): ravil@dkn.ua;
ravilclassic@yandex.com

Лихобабица Ольга Александровна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, РФ, г. Донецк
- доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения
- кандидат медицинских наук
- доцент
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Бобровицкая Антонина Ивановна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, РФ, г. Донецк
- профессор кафедры детских инфекционных болезней
- доктор медицинских наук, профессор.
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Лихобабин Алексей Алексеевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, РФ, г. Донецк
- студент 4 курса стоматологического факультета
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Ильяная Эльмира Фиркатовна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Донецк
- студентка 6 курса педиатрического факультета.
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.

УДК: 616.8-089]-085

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.89.23.020

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Городник Г.А.¹, Андропова И.А.¹, Назаренко К.В.², Григоров К.С.³

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

²Центральная городская клиническая больница N 6, г. Донецк

³Донецкое клинической территориальной медицинское объединение; г. Донецк, ДНР

Аннотация. На основании клинических, нейрофизиологических и инструментальных исследований 90 пациентов с тяжелой ЧМТ выявили, что применение созданной медицинской экспертной системы и вычисление коэффициента нейросетевого анализа позволяет в режиме «реального времени» оценивать эффективность включения в интенсивную терапию препарата Цитофлавин®. Включение в протокол интенсивной терапии Цитофлавина® снижает дезорганизацию ЭЭГ-паттерна, достоверно повышает шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по шкале ком Глазго на 10-14 сутки и значительно снижает риск летальности. Цитофлавин®, активирует астроглиоз и опосредованно снижает чрезмерную глутаматергическую нейромедиаторную активность, типичную при ТЧМТ. Таким образом, применение Цитофлавина обеспечивает защиту от эксайтотоксического повреждения нейронов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, медицинская экспертная система, коэффициент нейросетевого анализа, нейроглия, глутаматергическая активность, Цитофлавин

THE USE OF A MEDICAL EXPERT SYSTEM FOR INDIVIDUAL CORRECTION OF INTENSIVE CARE IN PATIENTS OF NEUROSURGICAL INTENSIVE CARE UNITS

Gorodnik G.A.¹, Andronova I.A.¹, Nazarenko K.V.², Grigorenko K.S.³

¹ State educational organization of higher professional education "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Donetsk; DNR

² Central City Clinical Hospital No. 6, Donetsk

³ Donetsk Clinical Territorial Medical Association; Donetsk; DNR

Based on clinical, neurophysiological and instrumental studies of 90 patients with severe TBI, it was revealed that the use of the created medical expert system and the calculation of the coefficient of neural network analysis allows in "real time" to evaluate the effectiveness of the inclusion of the drug Cytoflavin® in intensive therapy. The inclusion of Cytoflavin® in the intensive care protocol reduces the disorganization of the EEG pattern, significantly increases the chance of restoring consciousness to 11 or more

points on the Glasgow Coma scale for 10-14 days and significantly reduces the risk of mortality. Cytoflavin® activates astrogliosis and indirectly reduces excessive glutamatergic neurotransmitter activity typical of PMT. Thus, the use of Cytoflavin provides protection against excitotoxic damage to neurons.

Keywords: *traumatic brain injury, medical expert system, neural network analysis coefficient, neuroglia, glutamatergic activity, Cytoflavin*

ВСТУПЛЕНИЕ

При острой церебральной недостаточности различного генеза, в том числе при тяжелой ЧМТ, обнаруживается усиление обменных процессов в нервной ткани, некоординированный выброс нейромедиаторов с истощением катехоламинэргических нейромедиаторных систем и активацией серотонинэргической и ГАМК-эргической систем. Дисрегуляция нейромедиаторных систем приводят к нарушениям регуляторных систем мозга как органа (эпифиз, ретикулярная формация, супрахиазмальные ядра и др.), что сопровождается нарушением энергетического метаболизма нервной ткани с развитием разобщения окислительного фосфорилирования, переходом на анаэробное дыхание и снижение соотношения АТФ/АДФ, истощением ресурсов нервной ткани. Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [1,2,3].

Вот уже более 25 лет для профилактики и лечения гипоксии мозга применяется комбинированный антигипоксикант Цитофлавин® - комплексный цитопротектор, состоящий из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид - витамин В2, никотинамид - витамин РР). В условиях гипоксии действие янтарной кислоты реализуется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и

окислительном фосфорилировании, она ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат — фумарат — малат) и снижает концентрацию лактата, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях [2].

В различных исследованиях [2,3,4,5] установлено, что Цитофлавин® улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность первичной нейропротекции (Цитофлавин®) тяжелой ЧМТ (ТЧМТ) на госпитальном этапе с помощью медицинской экстренной системы (МЭС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 пациента (56 мужчины и 34 женщина) в возрасте от 26 до 72 лет с ТЧМТ: с ушибами головного мозга тяжелой степени и внутричерепными гематомами. С первых суток поступления 33 пациентов

(группа сравнения - ГС) получали физиологического раствора внутривенно терапию по стандартному протоколу 1 раз в сутки. По гендерному составу, (СП), 57 больных (группа исследования - уровню дезорганизации ЭЭГ-паттерна ГИ) - дополнительно СП препарат при поступлении в отделение и возрасту Цитофлавин® [2]: 5 мл в 100 мл группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики исследуемых пациентов

группы		Всего	ГИ	ГС	χ^2*
Количество пациентов#		90; 100%	57; 63,3% (53,2%- 72,9%)	33; 36,7% (27,1%- 46,8%)	p=0,002
Женщины#		36; 40,0% (30,2%- 50,3%)	23; 40,4% (28,1%- 53,3%)	13; 39,4% (23,7%- 56,4%)	p=0,140
Мужчины#		54; 60,0% (49,7%- 69,8%)	34; 59,6% (46,7%- 71,9%)	20; 60,6% (43,6%- 76,3%)	p=0,140
Возраст		42 (25-72)	49 (26 - 72)	39(25-68)	p=0,1
Группы ЭЭГ по клЖЛ•		19 (16-20)	19 (16-20)	19 (16-20)	p>0,5
ШКГ•	I этап	6 (4-8)	6 (4-7) ^{IIII}	6 (4-8) ^{III}	p>0,5
	II этап	9 (6-13)	10 (10- 13) ^{III}	9 (6-10) ^{III}	p>0,5
	III этап	12 (11-15)	14 (13-15) ^{III}	12 (11-13) ^{III}	p=0,003
Сроки пребывания в ОНХИТ•		12 (8-16)	11 (8-14)	14 (12-16)	p>0,3
Умерли#		22; 24,4% (16,2%- 33,8%)	9; 15,8% (7,6%- 26,3%)	13; 39,4% (23,7%- 56,4%)	p=0,024

Примечание: ГИ – группа исследования, ГС – Группа сравнения; # - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; * - значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями в группах исследования и сравнения по критерию χ^2 ; • - данные представлены в виде $Me \pm 95\% ДИ$; ШКГ – шкала ком Глазго; клЖЛ - уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна по классификации Жирмунской-Лосева [6]; IIIII - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в на 3-х этапах исследования по критерию χ^2

На 3-х этапах исследования (I – при поступлении. 1-е сутки, II – 5-7 сутки. III – 10-14 сутки) оценивали глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы ком Глазго ШКГ) [6], проводили исследования данных количественной ЭЭГ (кЭЭГ). В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применяется компьютерный цифровой энцефалограф

NIHONKOHDENEEG-1200K. Обработка биосигналов производится в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 0- 8-9 Гц, альфа 1- 9,5-11 Гц, альфа 2- 11,5-12,9 Гц, бета 1- 13- 20 Гц, бета 2- 20,5-35 Гц. Для оценки

динамики нейрофизиологических изменений изучали абсолютную и относительную спектральную мощность (АСМ и ОСМ) в этих диапазонах, показатели межполушарной (МПКГ) и внутриполушарной (ВПКГ) когерентности. Использовали интегральный качественный анализ ЭЭГ-паттернов с вычислением интегральных коэффициентов [6]. Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [7]. Вариабельность сердечного ритма (ВРС) исследовали с помощью аппарата Ютас ЮМ 200. Оценивали показатели: общая мощность (TP) мс^2 – отражает общую мощность спектра; мощность в диапазоне низких частот (менее 0,04 Гц) (VLF, мс^2) (LF, мс^2) и LF в нормализованных единицах $\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \cdot 100$; мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) (HF, мс^2), HF в нормализованных единицах $\text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \cdot 100$; соотношение LF/HF, отражающее вегетативный баланс (симпатический/парасимпатический тонус); мощность в диапазоне сверх низких частот (0,04–0,0033 Гц) (VLF, мс^2); мощность в диапазоне ультра низких частот (менее 0,003 Гц) (ULF, мс^2) [8].

В ГИЭЭГ проводили до и через 30 мин после внутривенного капельного введения Цитофлавина, в ГС – однократно, в 10-00.

В рамках межкафедральной научно-исследовательской работы (НИР) (шифр 0114U001924) в 2014-2018 гг. была создана МЭС для индивидуальной коррекции интенсивной терапии (ИТ) у пациентов с церебральной недостаточностью различного генеза в режиме «RealTime». Создание МЭС на принципах нечеткой логики включало: разработку программно-аппаратного комплекса, который проводит спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ и ВСР в режиме «RealTime»; выявление основных предикторов морфофункционального состояния ЦНС и оценку их диагностической информативности методом нейросетевого

моделирования (60 нейронов во входном слое нейросети). В выходном слое нейросети были зафиксированы основные информативные предикторы морфофункционального состояния ЦНС. По этим данным был рассчитан коэффициент нейросетевого анализа (КНА) прогнозирования со следующей градацией: до 1 балла КНА свидетельствовал о возможности летального исхода; 1,01-2 балла – о вероятности формирования вегетативного состояния, 2,01-3 балла – о формировании глубокой и 3,01-4 балла – умеренной инвалидизации, 4,01-5 балла расценивались как возможность полного восстановления. При повторном исследовании на фоне ИТ с применением различных нейротропных препаратов (Л-лизина эсценат, холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколина, актовегина и т.п.) увеличение КНА на 1 балл считали прогностически благоприятным признаком эффективности ИТ, на 1,05 и более балла – признаком благоприятного прогноза. Отсутствие изменений КНА принимали как отсутствие необходимости в коррекции ИТ, снижение на 1 и более балл – как неэффективность и необходимость коррекции ИТ, неблагоприятный прогноз заболевания [9].

Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, с применением корреляционного анализа [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки уровня неврологического дефицита и тяжести состояния по ШКГ (табл.1) свидетельствует о значительном восстановлении сознания на III этапе исследования в ГИ, значительно выше ($p=0,003$), чем в ГС. Сроки пребывания в отделении нейрохирургической интенсивной терапии в ГИ и ГС значимых различий не имели. Летальность в ГС выше ($p=0,024$), чем в ГИ: в ГИ D (доля) летальности с использованием углового преобразование Фишера достигает 9;

15,8% (7,6%-26,3%) на уровне значимости $p=0,05$; в ГС – $D=13$; 39,4% (23,7%-56,4%) на уровне значимости $p=0,05$ (табл.1). При определении относительного риска (RR)=2,495 (1,198 – 5,197), выявлено значимое снижение риска летальности в ГИ с применением Цитофлавина® (чувствительность (Se)=0,591, специфичность (Sp)=0,706) (табл.1).

На II этапе исследования в ГС

значимо чаще ($p=0,031$), чем в ГИ, определяли уровень сознания по ШКТГ – 5-7 баллов, что соответствовало коме. На III этапе исследования в ГИ значимо чаще ($p=0,013$), чем в ГС, определяли уровень сознания по ШКТГ – 11-12 баллов, чаще ($p=0,029$), чем в ГС, определяли уровень сознания по ШКТГ – 13-14 баллов, что соответствовало оглушению (табл. 2).

Таблица 2

Уровни баллов по ШКТГ на II и на III этапах исследования в группах исследования и сравнения.

Группа	Этапы / баллы по ШКТГ	ГИ;	ГС	χ^2*
Количество пациентов#	II этап	57; 63,3% (53,2%-72,9%)	33; 36,7% (27,1%-46,8%)	$p=0,002$
	5-7 баллов	0; 0,0% (0,0%-3,3%)	4; 12,1% (3,4%-25,2%)	$p=0,031$
	8-10 баллов	39; 68,4% (55,9%-79,7%)	27; 81,8% (67,1%-92,9%)	$p=0,256$
	11-12 баллов	10; 17,5% (8,9%-28,4%)	2; 6,1% (0,6%-16,6%)	$p=0,222$
	13-14 баллов	8; 14,0% (6,3%-24,2%)	0; 0,0% (0,0%-5,7%)	$p=0,061$
	15 баллов	0; 0,0% (0,0%-3,3%)	0; 0,0% (0,0%-5,7%)	Ошибка счета
Количество пациентов#	III этап	51; 68,0% (57,1%-78,0%)	24; 32,0% (22,0%-42,9%)	$p<0,001$
	5-7 баллов	0; 0,0% (0,0%-2,4%)	0; 0,0% (0,0%-5,1%)	Ошибка счета
	8-10 баллов	0; 0,0% (0,0%-2,4%)	0; 0,0% (0,0%-5,1%)	Ошибка счета
	11-12 баллов	21; 41,2% (28,2%-54,8%)	18; 75,0% (56,2%-89,9%)	$p=0,013$
	13-14 баллов	28; 54,9% (41,2%-68,2%)	6; 25,0% (10,1%-43,8%)	$p=0,029$
	15 баллов	2; 3,9% (0,4%-10,9%)	0; 0,0% (0,0%-7,7%)	$p=0,831$

Примечание: ГИ – группа исследования, ГС – Группа сравнения; # - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; * - значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями в группах исследования и сравнения по критерию χ^2 ; ШКТГ – шкала ком Глазго

При вычислении показателя отношения шансов (OR - oddsratio) установлено, что шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ на III этапе лечения выше в ГИ, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин (OR $\pm 95\%$ ДИ = 0,314 (0,1-0,982), критерий Хи-квадрат= 4,220 при уровне значимости 0,040) (табл.2).

Значимый рост ($p \leq 0,05$) коэффициента нейросетевого анализа (табл. 3) зафиксирован только в ГИ на III этапе исследования.

Таблица 3

Изменения коэффициента нейросетевого анализа на всех этапах исследования у пациентов групп исследования и сравнения

группы		ГИ	ГС	χ^2*
Количество пациентов#		57; 63,3% (53,2%-72,9%)	33; 36,7% (27,1%-46,8%)	$p=0,002$
КНА (Ме $\pm 95\%$ ДИ)	I этап	3,3 (3,05-3,97) ^{III}	3,9 (3,24-4,57)	$P=0,5$
	II этап	3,8 (3,12-4,28)	2,9 (1,9-4,13)	$P=0,5$
	III этап	4,2 (3,68-4,37) * ^I	3,2 (2,83-3,92) *	$p=0,09$

Примечание: КНА – коэффициент нейросетевого анализа; ГИ – группа исследования, ГС – группа сравнения; # - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; * - значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями в группах исследования и сравнения по критерию χ^2 ; IIII - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в на 3-х этапах исследования по критериям Крускало-Уоллиса и χ^2

В ГИ были выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$, χ^2) долей изменений КНА на II и III этапах: рост ($p=0,004$) доли «Увеличение на 1,05 и более баллов» до 21,6% ($p=0,026$) и доли «Увеличение на 1 балл» до 45,1% ($p=0,014$); уменьшение частоты «Снижение на 1 балл» до 9,8% ($p=0,031$) (табл. 4) - прогностически благоприятные признаки эффективности проводимой ИТ.

Таблица 4

Изменения коэффициента нейросетевого анализа в ответ на применение препарата Цитофлавин®*

Этапы исследования /изменения	II		III		Различия долей между этапами Критерий χ^2
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля	
Кол-во умерло	57	100%	51	89,5%	$p > 0,05$
	6	10,5%	3	5,2%	$p > 0,05$
Увеличение на 1,05 и более баллов	3	5,3% (1,0%-12,5%)	11	21,6% (1,5%-33,8%)	$p=0,026$
Увеличение на 1 балл	12	21,1% (11,6%-32,5%)	23	45,1% (31,8%-58,8%)	$p=0,014$
Отсутствие изменений	21	36,8% (24,9%-49,7%)	11	21,6% (1,5%-33,8%)	$p=0,128$

Продолжение таблицы 4					
Снижение на 1 балл	16	28,1% (17,3%-40,3%)	5	9,8% (3,2%-19,4%)	p=0,031
Снижение на 1,05 и более баллов	5	8,8% (2,9%-17,4%)	1	2,0% (0,0%-7,5%)	p=0,262
Различия долей на одном этапе кКУ, χ^2	p<0,001		p<0,001		p<0,05

Примечание: ^{II} ^{III} - этапы исследования –II – 1-3 сутки применения препарата, III – 5-7 сут применения препаратов; КНА - «коэффициент нейросетевого анализа»

Исходный уровень (I этап) частотного диапазона активации нейроглии (НГ) - частота ниже 1 Гц - значительно превышал ($p \leq 0,05$) «нормальные параметры» [11] - признаки компенсаторной гиперактивации нейроглиального пула ЦНС [12], максимально в лобных и затылочных отделах, для эффективного регулирования пресинаптической депрессии и фасилитации (самоорганизация управляемой системы) и бинаправленного контроля частоты постсинаптического нейрона [13]. О высоком уровне посттравматической глутаматергической (Гл) нейромедиаторной активности ЦНС у пациентов обеих групп при поступлении

в отделение свидетельствовали: значимое увеличение ($p < 0,05$) уровня ее медленноволнового компонента (low-frequency – wave - LW) (Гл_{LW} – диапазон 0,5-3 Гц) и достоверное сниженные ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми добровольцами [14], значения высокочастотного компонента (high-frequency – wave - HW) (Гл_{HW}) – диапазон 8-26 Гц).

На II этапе исследования выявлены средние обратные корреляционные связи (КС) между показателями НГ (АСМ в диапазоне 0,5-1 Гц) и Гл нейромедиаторной системы (АСМ в диапазоне 8-26 Гц - Гл_{HW}) (табл. 5).

Таблица 5

Значимые корреляционные связи (КС) между показателями нейроглиальной активности (АСМ в диапазоне 0,5-1 Гц) и глутаматергической нейромедиаторной системы (АСМ в диапазоне 8-26 Гц - Гл_{HW}) у пациентов группы исследования (ГИ) на II этапе терапии в различных зонах головного мозга

НГ / Гл _{HW}	Fr ₁	Fr ₂	C ₄	O ₁	O ₂	T ₄
Fr ₂	$\rho = -0,404$, $\tau = -0,283$	$\rho = -0,384$, $\tau = -0,241$				
C ₃			$\rho = -0,472$, $\tau = -0,321$			
C ₄			$\rho = -0,474$, $\tau = -0,398$			
O ₂				$\rho = -0,337$, $\tau = -0,281$	$\rho = -0,407$, $\tau = -0,337$	
T ₄						$\rho = -0,508$, $\tau = -0,347$

Примечание: ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; τ - коэффициент ранговой корреляции Кендалла; Fr₁ и Fr₂ – лобные отделы, C₃ и C₄ – центральные отведения, O₁ и O₂ – окципитальные (затылочные) отведения, T₃ и T₄ – височные (темпоральные) отделы; НГ – нейроглия, Гл_{HW} - высокочастотный компонент (high-frequency – wave - HW) – диапазон 8-26 Гц – отражающий активность глутаматергической нейромедиаторной активности ЦНС

Такие реципрокные взаимодействия параметров, отражающих нейроглиальную и глутаматергическую активность, связаны, вероятно, с тем, что в условиях патологии ЦНС астроциты - нейроглиальные клетки - обеспечивают защиту от эксайтотоксического повреждения нейронам, удаляя из внеклеточной среды нервной ткани около 80% глутаминовой кислоты (глутамата - ключевого возбуждающего нейромедиатора в ЦНС), высвобождаемой в процессе синаптической передачи [15]. Исходя из полученных нами данных, следует отметить, что Цитофлавин®, активируя астроглиоз (рост АСМ в диапазоне 0,5-1Гц), опосредованно снижает чрезмерную Глнейромедиаторную активность, типичную для ТЧМТ [2, 11].

ВЫВОДЫ

1. Применение созданной медицинской экспертной системы с вычислением коэффициента нейросетевого анализа (КНА) позволяет оценивать эффективность включения в интенсивную терапию Цитофлавина® в режиме «реального времени». 2. Включение в протокол интенсивной терапии Цитофлавина® снижает дезорганизацию ЭЭГ-паттерна, достоверно повышает шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ на 10-14 сутки и значительно снижает риск летальности. 3. Цитофлавин, активируя астроглиоз, опосредованно снижает чрезмерную глутаматергическую нейромедиаторную активность, типичную при ТЧМТ, обеспечивая защиту от эксайтотоксического повреждения нейронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патологическая

физиология и экспериментальная терапия. 2004;(2):2-11.

2. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. Журнал неврологіїм. Б.М. Маньковського. 2015;3(3):15-27.

3. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):28-39. DOI: 10.17116/jnevro20171173128-39

4. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000;129(2):149-151.

5. Андропова И.А., Городник Г.А., Андропова М.А., Ребковец И.И., Григоров К.С., Харламова Ю.С. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017;2(2-3): 159-166.

6. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А., Павлов С.В., Черний Т.В., Бухтиярова Н.В., Андропова И.А., Кучеренко Л.И., Горчакова Н.А. Нейропротекция и нейропластичность. Монография. К.Логос, 2015:512.

7. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности, особенностей перестройки межцентральных отношений мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;5(83):41-54. DOI: 10.22141/2224-0713.5.83.2016.78470

8. Сычев О.С., Жаринов О.И. Вариабельность сердечного ритма: физиологические механизмы, методы исследования, клиническое и прогностическое значение. Руководство по кардиологии; под ред. В.Н. Коваленко. Киев. 2008:307.

9. Городник Г.А., Назаренко К.В., Андропова И.А., Билошапка В.А., Городник К.Г., Андропова М.А. Медицинская экспертная система для индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов отделений нейрохирургической интенсивной терапии и неврологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2022;7(3):56-67.

10. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. Д.: Папакица Е.К. 2006:214.

11. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Черний Т.В., Андропова М.А. Роль сукцинатоксидазного окисления в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Медицина неотложных состояний. 2019;99(4):107-117.

12. Хачатрян А.А., Ерофеева Л.М., Кутвицкая С.А. Роль нейроглии в функционировании нервной системы. Успехи современного естествознания. 2014;6: 66-70. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33741> (дата обращения: 07.06.2023).

13. Gordleeva SY, Stasenko SV, Semyanov AV, Dityatev AE and Kazantsev VB (2012) Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network. Front. Comput. Neurosci. 6:92. doi: 10.3389/fncom.2012.0009

14. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов (амантадина сульфат) в интенсивной терапии тяжелой черепно-

мозговой травмы. Медицина неотложных состояний.-2015; 5(68):134-144.

15. Коржевский Д.Э. Нейроглия и ее участие в патогенезе заболеваний нервной системы. Актовая речь на заседании Ученого совета ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, 12 декабря 2019 года. 2019:29.

REFERENCES

1. Luk'janova L.D. Rol' biojenergeticheskikh narushenij v patogeneze gipoksii [The role of bioenergetic disorders in the pathogenesis of hypoxia]. Patologicheskaja fiziologijaij eksperimental'naja terapija. 2004;(2):2-11. (in Russian).

2. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernij T.V. Rol' i mesto preparata Citoflavin v kompleksnom lechenii tjazhelej cherepno-mozgovoј travmy v ostrom periode [The role and place of the drug Cytoflavin in the complex treatment of severe traumatic brain injury in the acute period]. Zhurnal neurologiiim. B.M. Man'kovskogo. 2015;3(3):15-27. (in Russian).

3. Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Metaanaliticheskaja ocenka klinicheskoyj effektivnosti citoflavina pri nevrologicheskikh zabolevaniyah [Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of cytoflavin in neurological diseases]. Zhurnal neurologii i psihiatriim. S.S. Korsakova. 2017;117(3):28-39. (in Russian).

4. Bul'on V.V., Hnychenko L.S., Sapronov N.S. Korrekciya posledstvij postishemicheskogo reperfuzionnogo povrezhdenija golovnogo mozga citoflavinom [Correction of the consequences of post-ischemic reperfusion injury of the brain with cytoflavin]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologiiimediciny. 2000;129(2):149-151. (in Russian).

5. Andronova I.A., Gorodnik G.A., Andronova M.A., Rebkovec I.I., Grigorov K.S., Harlamova Ju.S. Issledovanie JeJeG-prediktorov nejromediatornoj i nejroglial'noj aktivnosti u bol'nyh s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'j u razlichnogo

geneza [Investigation of EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity in patients with acute cerebral insufficiency of various genesis]. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2017;2(2-3): 159-166. (in Russian).

6. Belenichev I.F., Chernij V.I., Nagornaja E.A., Pavlov S.V., Chernij T.V., Buhtijarova N.V., Andronova I.A., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A. Nejroprotekcija i nejroplastichnost' [Neuroprotection and neuroplasticity]. Monografija. K.Logos,2015:512. (in Russian).

7. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernij T.V. Issledovanie JeJeG-prediktorov nejromediatornoj nejroglial'noj aktivnosti, osobennostej perestrojki mezhtsentral'nyh odnoszenij mozga u pacientov s tjazhelej ChMT [Study of EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity, features of the restructuring of the brain's intercentral relationships in patients with severe TBI]. Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal. 2016;5(83):41-54. (in Ukraine).

8. Sychev O.S., Zharinov O.I. Variabel'nost' serdechnogo ritma: fiziologicheskie mehanizmy, metody issledovanija, klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie [Heart rate variability: physiological mechanisms, research methods, clinical and prognostic significance]. Rukovodstvo po kardiologii; pod red. V.N. Kovalenko. Kiev. 2008:307. (in Russian).

9. Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Andronova I.A., Biloshapka V.A., Gorodnik K.G., Andronova M.A. Medicinskaja jekspertnaja sistema dlja individual'noj korrekcii intensivnoj terapii u pacientov otdelenij nejrohirurgicheskij intensivnoj terapii i nevrologii [Medical expert system for individual correction of intensive care in patients of neurosurgical intensive care units of neurology]. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2022;7(3):56-67. (in Russian).

10. LjahJu.E., Gur'janov V.G., Homenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'juternoj biostatistiki: analiz i nformacii v biologii, medicine i farmacii statisticheskim paketom MedStst [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy by the statistical package MedStst]. D.: Papakica E.K. 2006:214. (in Russian).

11. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Chernij T.V., Andronova M.A. Rol' suksinatoksidaznogo okislenija v intensivnoj terapii tjazhelej cherepno-mozgovoj travmy [The role of succinate oxidase oxidation in intensive therapy of severe traumatic brain injury]. Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2019;99(4):107-117. (in Russian).

12. Rol' nejroglia v funkcionirovanii nervnoj sistemy. Hachatrijan A.A., Erofeeva L.M., Kutvickaja S.A. Rol' nejroglia v funkcionirovanii nervnoj sistemy [The role of neuroglia in the functioning of the nervous system]. Uspshi sovremennogo estestvoznanija. 2014;6: 66-70. (in Russian).

13. Gordleeva SY, Stasenko SV, Semyanov AV, Dityatev AE and Kazantsev VB (2012) Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network. Front. Comput. Neurosci. 6:92. doi: 10.3389/fncom.2012.0009

14. Chernij V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernij T.V. Antagonist glutamatnyh NMDA-receptorov (amantadina sul'fat) v intensivnoj terapii tjazhelej cherepno-mozgovoj travmy [Antagonist of glutamate NMDA receptors (amantadine sulfate) in intensive care of severe traumatic brain injury]. Medicina neotlozhnyh sostojanij.-2015; 5(68):134-144. (in Russian).

15. Korzhevskij D.Je. Nejroglia i ee uchastie v patogeneze zabojevanij nervnoj sistemy [Neuroglia and its involvement in the pathogenesis of diseases of the nervous system]. Aktovaja rech' na zasedanii Uchenogo soveta FGBNU «IJeM». Sankt-Peterburg, 12 dekabnja 2019 goda. 2019:29. (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городник Георгий Анатольевич

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Андропова Ирина Анатольевна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
- доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО
- кандидат медицинских наук
- старший научный сотрудник
- Почтовый адрес: 283001, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16
- e-mail: irina.andronowa2011@yandex.ru
- Телефон (для связи): +7(949)336-13-57

Назаренко Константин Викторович

- городская клиническая больница № 6, отделение анестезиологии, г. Донецк - врач-анестезиолог-реаниматолог
- Почтовый адрес: 283001, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16
- e-mail: <falken-1986@yandex.ru>
- Телефон (для связи): +7(949)323-89-10

Григоров Карэн Самвелович

- врач-анестезиолог-реаниматолог отделения нейрохирургической интенсивной терапии, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк
- Почтовый адрес: 283001, г. Донецк, проспект Ильича 14
- Телефон (для связи): +7(949)358-73-67

УДК 616.831-005-037-07+616.-089.168.1-06:616.89-008.45
DOI: 10.55359/2782-3296.2023.85.16.021

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА МОЗГОВОГО КРОВотоКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ

Онищенко Е.В., Билошапка В.А., Мендзяк Р.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский
университет
имени М. Горького», г. Донецк

В исследовании включено 93 пациента, перенесших оперативные вмешательства большой травматичности на органах брюшной полости. Выявлена связь возникновения послеоперационного делирия и изменения центральной гемодинамики за сутки до операции и в день операции после вводной анестезии, но до выполнения кожного разреза, с помощью метода транскраниальной доплерографии. Прогностически неблагоприятным является снижение скорости мозгового кровотока более 30 % в области М1 сегмента средней мозговой артерии.

Ключевые слова: оперативные вмешательства большой травматичности, делирий, мозговой кровоток

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE DELIRIUM

Onishchenko E.V., Biloshapka V.A., Mendzyak R.M.

Federal state Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Donetsk State Medical University named after M. Gorky», Donetsk

The study included 93 patients who underwent major traumatic surgery on the abdominal organs. A connection was found between the occurrence of postoperative delirium and changes in central hemodynamics on the day before surgery and on the day of surgery after induction anesthesia, but before performing a skin incision, using the method of transcranial Dopplerography. Prognostically unfavorable is a decrease in the rate of cerebral blood flow by more than 30% in the region of the M1 segment of the middle cerebral artery.

Key words: major trauma surgery, delirium, cerebral blood flow

Развитие и совершенствование хирургии ведет к возможности оперативного лечения заболеваний пациентов с тяжелым преморбидным фоном, а также увеличения объема и травматичности вмешательств. Это приводит к возникновению новых и более тяжелому течению уже известных осложнений послеоперационного периода. Послеоперационный период у больных, перенесших хирургические вмешательства большой травматичности, часто сопровождается церебральными нарушениями. Спектр их варьирует от послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) до возникновения

делирия послеоперационного делирия ПД [1, 2]. Заболеваемость колеблется от 9-87% в зависимости от пола, возраста пациентов и степени оперативного стресса. Слово «бред» происходит от латинского слова «delirare», что означает «быть вне борозды». Делирий (бред) – одно из распространенных послеоперационных осложнений у пожилых пациентов, связанных с повышенной заболеваемостью и смертностью. Это может привести к длительному пребыванию в больнице, дополнительным исследованиям и увеличению стоимости лечения [3, 4].

По психиатрическому понятию делирий – это острый психоз с помрачением сознания, сопровождающийся иллюзиями и сценopodobными истинными галлюцинациями, нарушением ориентировки в месте и времени (при сохраненной оценке собственной личности) и резким психомоторным возбуждением.

В состоянии делирия наблюдаются все признаки расстройства сознания. Мышление становится непоследовательным, хаотичным. По завершении психоза наблюдается частичная амнезия: лучше запоминаются галлюцинаторные образы и плохо – реальные события. Психоз возникает остро, но симптомы нарастают в определенной последовательности. Для полного формирования психоза требуется от нескольких часов до 2 суток. Непосредственное его начало обычно связано с приближением вечера и ночи. В развитии делирия выделяют несколько этапов. Ранними признаками начинающегося психоза являются нарастающая тревога, беспокойство, смутное предчувствие угрозы, общее повышение чувствительности (гиперестезия). Больные страдают бессонницей, прислушиваются к случайным звукам, обращают внимание на мелкие, несущественные детали обстановки. Если они пытаются заснуть, то перед глазами сразу же возникают яркие,

пугающие образы (гипнагогические галлюцинации), немедленно заставляющие их проснуться. Иногда галлюцинации продолжаются и сразу после пробуждения (гипнопампические галлюцинации). Тревога все более нарастает, вскоре возникают яркие иллюзорные обманы. Типичная продолжительность делирия – несколько (2-5) дней. Все это время у пациента отсутствует сон. Хотя днем он ведет себя значительно спокойнее, может лежать в постели в состоянии легкой дремоты, однако при расспросе оказывается, что галлюцинации сохраняются. Вечером самочувствие ухудшается, появляются все новые обманы восприятия, нарастает психомоторное возбуждение. Прекращение делирия критическое: больной засыпает и после 8-12 ч глубокого сна просыпается без признаков психоза [5].

Этиологические факторы ПД, способы прогнозирования и профилактики являются предметом изучения современной науки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь изменений мозгового кровотока и риска возникновения ПД при оперативных пособиях на брюшной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 93 пациента (25 мужчин, 68 женщин), которым выполнялись операции на прямой и ободочной кишке по поводу опухолевых и воспалительных заболеваний (правосторонняя гемиколонэктомия – 19, левосторонняя гемиколонэктомия – 17, субтотальная колонэктомия – 9, брюшноанальная резекция прямой кишки – 48). Возраст пациентов от 50 до 67 лет. Критериями исключения являлись отягощенный неврологический анамнез и наличие выраженных цереброваскулярных нарушений; наличие органических поражений ЦНС, эпилепсии, психических заболеваний в анамнезе; тяжелые сотрясения головного мозга, инсульты; тяжелая соматическая патология; деменция; отягощенный алкогольный,

наркотический или токсикологический анамнез. У всех больных использовалась комбинированная анестезия: общая анестезия с искусственной вентиляцией легких и эпидуральная блокада. До начала оперативного пособия выполнялась пункция и катетеризация эпидурального пространства на уровне Th8-Th10, и анестезия дополнялась постоянным введением ропивакаина (концентрация 2 мг/мл) со скоростью 6-14 мл/час. Общую анестезию проводили по следующей методике. Выполняли премедикацию атропина сульфатом, дексаметазоном и фентанилом. Для индукции использовали пропофол 1,5-2,5 мг/кг и рокурония бромид 0,9 мг/кг. После индукции интубировали трахею. Для поддержания анестезии использовали наркозно-дыхательную смесь севофлурана и кислорода с поддержанием минимальной альвеолярной концентрации на уровне 0,8–0,7. Аналгезия поддерживалась фракционным введением фентанила (1-3 мкг/кг каждые 20-30 минут). Интраоперационный мониторинг показателей проводился согласно Гарвардскому стандарту (ЭКГ, частота сердечных сокращений, неинвазивное измерение артериального давления, SpO₂, капнометрия, термометрия). Церебральная гемодинамика изучалась за сутки до операции и в день операции после вводной анестезии, но до выполнения кожного разреза, с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ): транстемпоральным доступом справа измерялись количественные параметры кровотока в области M1 сегмента средней мозговой артерии (СМА): максимальная систолическая скорость кровотока (ССК), минимальная диастолическая скорость кровотока, средняя скорость кровотока. Для диагностики делирия мы использовали метод оценки спутанности сознания для пациентов в ОРИТ – CAM-ICU и специальный контрольный лист – ICDSC.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с помощью

пакетов лицензионных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 10».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение мозгового кровотока за сутки до оперативного вмешательства выявило соответствие показателей возрастной норме у 81 (91%) пациента. При повторном измерении изменение систолической и диастолической скорости кровотока в разной степени зафиксировано у всех пациентов. Большим колебаниям подверглось изменение систолической составляющей. Учитывая различие возрастных норм для возрастных групп, мы рассчитали степень изменения систолической скорости мозгового кровотока (ΔССК). ΔССК менее 10% зафиксировано у 24 (27%) пациентов; 10-20% - 8 (8,9%); 20,1-25% - 7 (7,9%); 25,1-30% - 12 (13,5%); 30,1-35% - 26 (29,2%); более 35% - 11 (12,4%); увеличение менее 10% у 1 (1,1%).

ПД диагностирован у 12 (12,9%) пациентов. Продолжительность ПД измеряли в часах, начиная от момента выявления (постановки диагноза) и заканчивая прекращением седации в связи с отсутствием делирия, подтвержденным по шкале CAM-ICU и контрольному листу ICDSC.

Статистическая обработка результатов исследования позволила выделить прогностически значимый уровень изменения мозгового кровотока для развития ПД: при снижении систолической скорости кровотока более 30 % от дооперационных показателей возрастает вероятность развития или усугубление когнитивных нарушений, изменение менее 10 % является физиологическим и не приводит к патологическим изменениям в ЦНС (табл.).

Выявленные взаимосвязи расстройства церебральной гемодинамики и возникновение ПД могут быть объяснены срывом механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, в результате чего он ведет себя пассивно по отношению к АД и

Таблица

Взаимосвязь степени изменения скорости кровотока по СМА и RCI

Статистические показатели ΔССК	ОШ	95% ДИ	χ^2	χ^2 с поправкой Йейтса	Критич. значение χ^2	Уровень значимости	Сила связи*
Менее 10%	0,008	0,001-0,065	48,6	45,2	3,841	p<0,01	сильная
10 - 20%	0,317	0,071-1,425	2,435	1,385	3,841	p>0,05	слабая
20,1 – 25 %	3,84	0,4-33,4	1,692	0,798	3,841	p>0,05	слабая
25,1 – 30 %	1,95	0,48-7,647	0,867	0,372	3,841	p>0,05	несущественная
30,1 – 35 %	25,8	3,29-202,26	17,38	15,43	3,841	p<0,01	относительно сильная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

способствует развитию церебральной гипоперфузии и вазогенного, а затем и цитотоксического отека головного мозга с повышением внутричерепного давления. Вследствие этого развивается церебральная ишемия. Повышение церебрального перфузионного давления вызывает вазоконстрикцию, т.е. увеличение сосудистого сопротивления в артериальной системе мозга, а снижение перфузионного давления – вазодилатацию (снижение сосудистого сопротивления). Согласно нейрогенной теории, повышение перфузионного давления является рефлекторным ответом на вазоконстрикцию. Гипоксия и ишемия мозга, как следствие системной гипоксемии и снижения мозгового кровотока (МК) является первым пусковым событием для повреждения ЦНС [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Послеоперационный делирий является значимой проблемой послеоперационного периода у пациентов, перенесших оперативные вмешательства большой травматичности.

2. Выявлена связь между интраоперационным изменением церебральной гемодинамики и развитием

ПД. Прогностически неблагоприятным является снижение скорости мозгового кровотока более 30 % в области М1 сегмента средней мозговой артерии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пасечник И.Н., Махлай А.В., Теплякова А.Н., Губайдуллин Р.Р., Сальников П.С., Борисов А.Ю., Березенко М.Н. Послеоперационный делирий: новый подход к лечению. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 3: 71-75 DOI: 10.17116/hirurgia2015371-75.
2. Aldeco C., Battelli G., Bilotta F. European society of anaesthesiology evidence-based and consensusbased guidelines on postoperative delirium. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 1–23.
3. B.Vijayakumar, Elango P., Ganessan R. Post-operative delirium in elderly patients. Indian J. Anaesth. Journal of Anesthesiology. 2014; 58(3): 251–256.
4. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017; 14(2): 41–47 DOI:10.21292/2078-5658-2017-14-2-41-47.
5. Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия: Учебник. Москва: Медицина, 2002. 544 с.
6. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и

возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации. Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011; 1(2): 51–55.

7. Киреев С.С., Токарев А.Р. Гипоксия при артериальной гипертензии (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2016; 23(2): 233–240. DOI: 10.12797/20452.

REFERENCES

1. Pasechnik I.N., Makhlai A.V., Teplyakova A.N., Gubaidullin R.R., Sal'nikov P.S., Borisov A.Yu., Berezenko M.N. Posleoperatsionnyi delirii: novyi podkhod k lecheniyu [Postoperative delirium: a new approach to treatment]. Moscow; 2015 (in Russian).

2. Aldeco C., Battelli G., Bilotta F. European society of anaesthesiology evidence-based and consensusbased guidelines on postoperative delirium. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 1–23.

3. B.Vijayakumar, Elango P., Ganessan R. Post-operative delirium in elderly patients. Indian J. Anaesth. Journal of Anesthesiology. 2014; 58(3): 251–256.

4. Likhvantsev V.V., Ulitkina O.N., Rezepov N.A. Posleoperatsionnyi delirii: chto novogo predlagaet nam novoe rukovodstvo [Postoperative delirium: what's new in the new guidelines]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2017; 14(2): 41–47. (in Russian).

5. Zharikov N.M., Tyul'pin Yu.G. Psikhatriya: Uchebnik [Psychiatry: Textbook]. Moscow: Meditsina, 2002. 544. (in Russian).

6. Kyreev S.S., Larchenko V.Y. Cerebral'naya gemodynamika u vozmozhnosty ee optymyzatsiyu pry krytycheskyyh sostojaniyakh u novorozhdennykh v uslovyakh otdeleniya reanimatsiy [Cerebral hemodynamics and the possibility of its optimization in critical conditions in newborns in the intensive care unit.]. Neonatologiya, hirurgiya i

perrynatal'naya medycyna. 2011; 1(2): 51–55. (in Russian).

7. Kireev S.S., Tokarev A.R. Gipoksija pri arterial'noj gipertenzii (obzor literatury) [Hypoxia in arterial hypertension (literature review)]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2016; 23(2): 233–240. (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Билошапка Виталий Алексеевич

- к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний
ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ,
- заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии
Донецкого клинического территориального медицинского объединения

Мендзяк Руслан Михайлович

- Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение
- врач-анестезиолог
- главный внештатный специалист по анестезиологии и реаниматологии
министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики

Онищенко Евгений Викторович

- ФГБОУ ВО ДонГМУ
- врач-анестезиолог Донецкого клинического территориального медицинского объединения
- к.мед.н., доцент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики
- e-mail: evodom@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФОПАМА ДЛЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В УРОЛОГИИ

Ермилова М.В., Егоров А.А., Ермилов С.Г., Билошапка В.А., Ермилов Г.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Нефопам – ненаркотический анальгетик, структурно не похожий на другие анальгетики.

Цель работы: изучить эффективность мультимодальной аналгезии (сочетанное применение препарата нефопам с препаратами для эпидуральной анестезии бупивакаин или ропивакаин и наркотическим анальгетиком (морфин)) с целью периоперационного и послеоперационного обезболивания в урологии.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет с различной урологической патологией, которым проводилось хирургическое лечение в урологическом отделении ДОКТМО с использованием различных методов обезболивания. Для клинической оценки интенсивности послеоперационной боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ).

Результаты: Установлено, что интраоперационное использование препарата нефопам обеспечивает адекватный уровень аналгезии у пациентов, прооперированных под эпидуральной анестезией, и не требует дополнительного применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, что способствует более ранней активизации пациентов.

Заключение. Препарат нефопам проявляет высокую анальгетическую эффективность и безопасность, не обладает седативным эффектом и не угнетает дыхание.

Ключевые слова: мультимодальная аналгезия в урологической практике, нефопам

EFFICACY OF NEFOPAM FOR PERIOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN UROLOGY

Ermilova M.V., Egorov A.A., Ermilov S.G., Biloshapka V.A., Ermilov G.I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky"

Nefopam is a non-narcotic analgesic that is not structurally similar to other analgesics.

The purpose of the work: to study the effectiveness of multimodal analgesia (combined use of nefopam with drugs for epidural anesthesia bupivacaine or ropivacaine and a narcotic analgesic (morphine)) for the purpose of perioperative and postoperative pain relief in urology.

Materials and methods. 120 patients aged 18 to 69 years with various urological pathologies were examined, who underwent surgical treatment in the urological department of DOCTMO using various methods of pain relief. A visual analog scale (VAS) was used to clinically assess the intensity of postoperative pain.

Results: It has been established that intraoperative use of nefopam provides an adequate level of analgesia in patients operated under epidural anesthesia and does not require additional use of narcotic analgesics in the postoperative period, which contributes to earlier activation of patients.

Conclusion. Nefopam shows high analgesic efficacy and safety, does not have a sedative effect and does not inhibit breathing.

Keywords: *multimodal analgesia in urological practice, nefopam*

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы в странах Западной Европы и Северной Америки, выявили парадоксальный факт: качество послеоперационного обезбоживания в XXI веке не повышается, а, напротив, снижается [1, 2, 3, 4]. Причин этому несколько: а) модификация методик общей анестезии, базирующихся на использовании значительных доз опиоидов короткого и ультракороткого действия (индуцируют развитие вторичной гипералгезии) и мощных ингаляционных анестетиков (создают иллюзию адекватной анестезии во время операции); б) отказ от разумных схем мультимодальной анальгезии и принципа «предупреждающей анальгезии»; в) банальное несоблюдение национальных протоколов послеоперационного обезбоживания.

Основным принципом послеоперационного обезбоживания в настоящее время является реализация концепции мультимодальной анальгезии. Рекомендуются применять мультимодальную анальгезию, то есть совместное использование различных анальгетиков и технологий обезбоживания в сочетании с нефармакологическими методами послеоперационного обезбоживания у взрослых и детей [5, 6]. Мультимодальная анальгезия сегодня – это методика выбора при послеоперационном обезбоживании. Ее основой является применение сочетаний неопиоидных анальгетиков (НПВС и парацетамола); у пациентов со средним и высоким уровнем боли дополнительно назначаются адъювантные препараты, опиоидные анальгетики (при необходимости) и регионарные методы анальгезии. Выбор конкретной схемы ММА зависит от травматичности хирургического вмешательства.

Нефопам – ненаркотический анальгетик, структурно не похожий на другие анальгетики. Препарат является представителем нового класса препаратов центрального антиноцицептивного действия. Акупан (нефопам) – ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина в синапсах центральной нервной системы. Обладает слабым антихолинергическими, антигистаминными и симпатомиметическими свойствами. К уникальным свойствам препарата следует отнести его качество купировать боль без угнетения дыхания и отсутствие эффекта привыкания к препарату при длительном использовании.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эффективность мультимодальной анальгезии (сочетанное применение препарата нефопам с препаратами для эпидуральной анестезии бупивакаин или ропивакаин и наркотическим анальгетиком (морфин)) с целью периоперационного и послеоперационного обезбоживания в урологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет с различной урологической патологией, которым проводилось хирургическое лечение в урологическом отделении ДОКТМО (трансуретральная резекция простаты и мочевого пузыря, открытая аденомэктомия, нефролитотомия, аномалии развития мочевыделительной системы) с использованием различных методов обезбоживания.

Методика проведения общей анестезии. Премедикация внутривенно: дексаметазон 4-8 мг, атропин 0,5 – 1 мг (с учетом ЧСС). Индукция внутривенно: сибазон 0,5 мг/кг или мидазолам 0,2-0,4 мг/кг; 0,5-1% раствор тиопентала натрия 2-5 мг/кг;

ардуан 4 мг (прекураризация); дитилин 2 мг/кг; фентанил 1-1,4 мкг/кг; интубация трахеи, ИВЛ. Поддержание анестезии: ИВЛ кислородно-воздушной смесью; пропофол 1-2 мг/кг/ч; фентанил 2-3 мкг/кг на начало операции и далее по 0,07 мкг/кг/мин; ардуан 0,02-0,03 мг/кг.

Методика проведения эпидуральной анестезии. Премедикация – нефопам внутримышечно за 30 мин до операции; дексаметазон 4-8 мг, атропин 0,5 – 1 мг в/в. Пункция эпидурального пространства на уровне L₂–L₃, 0,5 % р-р бупивакаина 15-20 мл или 1% р-р ропивакаина 12 – 15 мл (в зависимости от роста и возраста пациентов). Интраоперационная седация: пропофол 1-2 мг/кг/ч.

В зависимости от вида периоперационного и послеоперационного обезболивания пациенты были распределены на 4 группы.

Первая группа объединяла 30 больных, которым проводилась общая анестезия, а для полимодальной анальгезии использовались фентанил (во время операции), нефопам (20 мг внутримышечно за 20-30 мин до операции, в послеоперационном периоде по 20 мг внутримышечно 3 раза в сутки) и налбуфин (10-20 мг внутримышечно 2-3 раза в сутки по требованию больного).

Вторая группа включала 30 пациентов. Для полимодального обезболивания использовалась эпидуральная анестезия и нефопам (20 мг внутримышечно за 20-30 мин до операции, в послеоперационном периоде по 20 мг внутримышечно 3 раза в сутки).

В третью группу вошли 30 больных хирургическое лечение которых проводилось с использованием общей анестезии. Послеоперационное обезболивание осуществлялось внутримышечным

введением 10 мг морфина 4-6 раз в сутки (по требованию больного).

В четвертой группе – 30 человек, хирургическое лечение которых проводилось с использованием эпидуральной анестезии, а послеоперационная анальгезия проводилась морфином (10 мг морфина внутримышечно 2-3 раз в сутки по требованию больного).

Для клинической оценки интенсивности послеоперационной боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Шкала ВАШ – это наиболее простая субъективная методика оценки боли. Оценка проводится в баллах или в процентах, при этом 0 баллов или 0 мм обозначает полное отсутствие болевых ощущений, а 10 баллов или 100 мм – очень сильная боль на грани терпимости. Пациенту предлагается сделать на линейке отметку, которая отвечает интенсивности болевых ощущений у него на данный момент. Расстояние между концами линейки "нет боли" и "максимально возможная боль" измеряется в миллиметрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании было установлено, что интраоперационное использование препарата нефопам обеспечивает адекватный уровень анальгезии у пациентов, прооперированных под эпидуральной анестезией, и не требует дополнительного применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, что способствует более ранней активизации пациентов. Нами не было выявлено статистически значимой разницы в оценке пациентами боли по ВАШ между группой 2 и 4 (таб. 1), однако наибольшие различия были выявлены в первые сутки после операции. Также не было выявлено достоверных различий между группами 1 и 3 (табл.).

Таблица

Оценка боли по ВАШ в послеоперационном периоде при обезболивании нефопамом, морфином и налбуфином

	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
ЭА+нефопам (группа 2)	42 ± 8	34 ± 9	23 ± 5
ЭА+морфин (группа 4)	38 ± 7	32 ± 11	25 ± 7
Значимость различий	p=0,083	p=0,474	p>0,05
ОА+нефопам и налбуфин	46 ± 8	36 ± 9	25 ± 7
ОА + морфин	49 ± 5	37 ± 5	27 ± 6
Значимость различий	p=0,123	p>0,05	p>0,05

Таким образом, послеоперационная аналгезия нефопамом и налбуфином не уступает по эффективности морфину, но при этом лишена его общеизвестных недостатков.

Следует отметить, что предоперационное применение нефопама на фоне проведения эпидуральной аналгезии, пролонгирует время послеоперационного комфортного состояния больного до первого требования обезболивания (ЭА+нефопам – 480 ± 234 мин, ЭА – 152 ± 41 мин, $p=0,013$).

Интраоперационное внутривенное использование нефопама при проведении тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ позволяет снижать суммарную дозу фентанила или кратность его введения, а также отсрочить послеоперационное введение опиоидов (морфина) на 60-90 минут, а иногда и более.

Осложнений и побочных эффектов при использовании нефопама не наблюдали. Дрожь в послеоперационном периоде использования нефопама и не наблюдалась ни в одной из групп.

ВЫВОДЫ

1. Препарат нефопам проявляет высокую анальгетическую эффективность и безопасность, не обладает седативным эффектом и не угнетает дыхание.

2. Целесообразно использовать нефопам в премедикации для упреждающей аналгезии, и также из-за антихолинергического и антигистаминного эффектов препарата.

3. Проведение упреждающей аналгезии нефопамом при эпидуральной анестезии бупивакаином и ропивакаином позволяет отказаться от введения опиоидов после урологических операций средней травматичности.

4. Аналгезия нефопамом и налбуфином после урологических операций, проведенных под тотальной внутривенной аналгезией с ИВЛ, не уступает по эффективности аналгезии морфином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benhamou D., Berti M., Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central. Southern European countries. *Pain*. 2008; 136: 134–141.
2. Gregory J., McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016; 25 (5–6): 583–598.
3. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2016; 33(3): 160–171.
4. Murray A., Wilhelm F. Relief acute postoperative pain in 1231 patients at a developing country referral hospital: incidence and risk factors. *South Afr J Anaesth Analg*. 2016; 22: 19–24.
5. Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology*. 2005; 103: 1296–304.
6. McDaid C., Maund E., Rice S., et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2010. iii-iv; 14: 1–153.

REFERENCES

1. Benhamou D., Berti M., Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central. Southern European countries. *Pain*. 2008; 136: 134–141.
2. Gregory J., McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016; 25 (5–6): 583–598.
3. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2016; 33(3): 160–171.
4. Murray A., Wilhelm F. Relief acute postoperative pain in 1231 patients at a developing country referral hospital: incidence

and risk factors. South Afr J Anaesth Analg. 2016; 22: 19–24.

5. Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Anesthesiology. 2005; 103: 1296–304.

6. McDaid C., Maund E., Rice S., et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. Health Technol Assess. 2010. iii-iv; 14: 1–153.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ермилова Мария Викторовна

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
- ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Егоров Александр Александрович

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
- к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Ермилов Станислав Геннадиевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
- к.мед.н., доцент кафедры урологии

Билошапка Виталий Алексеевич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
- к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

Ермилов Геннадий Игоревич

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
- к.мед.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО
- stanislavermilov@rambler.ru
- Телефон: +7(949)-335-13-10

УДК: 616.912.578.812.5]+615.373+416.44

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.71.99.001

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К АКТИВИЗАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ И ВОЗРАТУ К ОСПОПРИВЫВАНИЮ

Колесникова А.Г., Максимова М.А., Жадан Е.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Резюме. В статье рассматриваются предпосылки, которые могут привести к возвращению натуральной оспы. Рассматриваются риски использования террористами вируса как бактериологического оружия в современном мире. Также, описываются особенности вакцинации против оспы.

Ключевые слова: натуральная оспа, биотерроризм, вакцинация

POSSIBLE FACTORS FOR THE ACTIVATION OF THE CAUSATIVE AGENT OF SMALLPOX AND THE RETURN TO SMALLPOX VACCINATION

Kolesnikova A.G., Maksimova M.A., Zhadan E.S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk
State Medical University named after M. Gorky," Donetsk, Russian Federation

Resume. The article discusses the prerequisites that can lead to the return of smallpox.

The risks of terrorists using the virus as a bacteriological weapon in the modern world are considered. Also, the features of vaccination against smallpox are described.

Keywords: smallpox, bioterrorism, vaccination

*«Любовь и оспа минует лишь немногих»
гласит народная поговорка*

В XVII-XVIII вв. оспой болели около 10 миллионов человек и около полутора миллионов жителей умирали. Оспа была основной причины слепоты и утраты слуха. Организованная массовая профилактическая вакцинация принесла свои плоды, в начале XX века заболеваемость в Европе, в Северной Америки стала носить экзотический характер, сохранившись лишь в отдельных странах Азии, Африки и Латинской Америки откуда происходили завозы инфекции в свободные от

заболеваний стран, что принуждала их к профилактической вакцинации.

В 1958 году на IX сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения [BAЗ] была разработана программа глобальной «ликвидации оспы». 26 октября 1977 года в Сомали выздоровел последний больной и 1980 году на 33-ей сессии ВАЗ была объявлена о ликвидации оспы на земле. Всеобщая вакцинация была прекращена. С этого всем известного факта нам бы хотелось начать и прежде всего и с утверждения «полная ликвидация оспы» [1].

Инфекционные болезни, возникшие как частные случаи паразитизма, что было обосновано в теоретических работах А. В. Громашевского, М. В. Жданова, Д. К. Львова, И. Д. Мечникова, С. П. Ботникова на примерах оспы, холеры, желтой лихорадки др.

В 1962 Л. В. Громашевский, а в 1963 В. М. Жданов дают характеристику формирования современного спектра

инфекционных болезней человека, где оспу относят к разделу «Адаптация к организму человека паразитов домашних и синантропных животных». И так адаптировавшийся возбудитель начинает паразитировать в виде болезни, причем одной из лидирующей по смертельной угрозе, так подобной теории придерживается А.А. Воробьев разработавший рейтинговую оценку биологических агентов [5] (табл. 1).

Таблица 1

Рейтинговая оценка возбудителей инфекционных заболеваний по вероятности их использования в качестве биологических агентов [5]

1-я группа			2-я группа		
высокая вероятность использования (рейтинг 15 и более)			возможное использование (рейтинг 10—14)		
биологический агент	инфекция	рейтинг	биологический агент	инфекция	рейтинг
Вирус натуральной оспы	Оспа	26	Бруцелла	Бруцеллез	13
Чумной микроб	Чума	23			
Сибиреязвенная палочка	Сибирская язва	21	Вирус японского энцефалита	Японский энцефалит	13
Токсин, продуцируемый анаэробной палочкой C1. botulinum -	Ботулизм	21			
Вирус венесуэльского энцефаломиелиита лошадей -	Венесуэльский энцефаломиелит лошадей	20	Вирус желтой лихорадки	Желтая лихорадка	13
Туляремия палочка	Туляремия	20			
Коксидиоз Бернета	Ку-лихорадка	20	Холерный вирион	Холера	13
Вирус Марбург	Лихорадка Марбург	18			
Вирус гриппа	Грипп	17	Токсин, продуцируемый анаэробной палочкой C1. Tetanui	Столбняк	13
Палочка сапа	Сап	17			

<i>Продолжение таблицы 1</i>					
Риккетсия Провачека	Сыпной тиф	15	Дифтерийная палочка	Дифтерия	12

Примечание: Натуральная оспа характеризуется: восприимчивость > 95%, инфекционная доза 10—100 вирионов, смертность 30%, инкубационный период 7—17 сут, длительность заболевания 5—6 нед (до 15 нед при осложненном течении), осложнения — энцефалит (0,2%), поражения органов слуха (до 98%) и глаз (до 28,5%)

В процессе лечения, вакцинации, изменения иммунного статуса здоровых людей, по мнению ученых В.М. Жданова, О.В. Варояна, С.Д. Носова, К.М. Синяк, Д.К. Львова, Б.Л. Черкасского, среди всех возбудителей происходит эволюция как самих возбудителей, так и эпидемического процесса, связанного с ними и так как это происходит за довольно короткий отрезок времени, это явление было названо микроэволюцией. Этим изменениям подвергается и возбудитель и эпидемический процесс натуральной оспы. Оспа является результатом адаптации возбудителей оспенных инфекции одомашненных животных, либо оспы обезьян, передающихся контактными или алиментарными путями переходя к циркуляции в человеческом обществе посредством аспирационного механизма И.Д. Ладный 1985 году [9]. И так первое подозрения возбудитель не ликвидирован - это практически невозможно пока остаются древние прародители-животные. Так по утверждению Белякова В.Д. генетическая связь с оспенными вирусами животных обусловила такие атавистические признаки вируса натуральной оспы, как тропность к эпителиальным клеткам кожи и устойчивость во внешней среде [1]. В отдельных случаях сроки заразного состояния реконвалесцентов затягивается за счет (персистирующих нагноений) в криптах миндалин, в папиллах языка иногда обнаруживается, случаи выделения вируса оспы из зева лиц бывших в очаге которые впоследствии не заболевали. То есть, вирус начинает мутировать, в привитых

коллективах теряя вирулентность. Теперь попробуем обратиться к характеристике эпидемического процесса, конкретно к периодичности. Этот вопрос относится к одному из самых малоизученных, как в отношениях любых процессов с участием живых организмов на земле, так и микроорганизмов к которым относится натуральная оспа. В начале прошлого века исследователь Чижевский А. Л. установил периодическую закономерность подъема и спадов заболеваемости человека многими инфекционными заболеваниями сопоставляя их с космическими излучениями. В своих работах, он писал «В нас должна быть уверенность в том, что процесс развития органического мира и не является процессом самостоятельными, замкнутыми в самом себе, а представляет собой результат действия земных и космических факторов, из которых вторые являются главнейшим, т.к. они обуславливают состояние земной среды. В каждый данный момент органический мир находится под влиянием космической среды и самым чутким образом отражается в себе, в своих функциях перемены и колебания, имеющие место в космической среде» [9].

Таким образом, кроме энергетического влияния, необходимого для поддержания жизни на Земле, Космос оказывает и информационное, посредством слабых взаимодействий запускающее определенные механизмы жизнедеятельности.

А.П. Чижевский считал, что степень напряжения электромагнитного

поля атмосферы находятся в прямой зависимости с жизненными функциями патогенных микроорганизмов, то есть вирулентность бактерий есть функция излучения геомагнитного возмущения и приводит к изменению физико-химических параметров окружающей среды, превращающих латентное состояние микрофлоры в агрессивное, дающее начало развитию патологического процесса, что было доказано на примере дифтерийных бактерий (эффект Чижевского - Вельхова).

В последствии это доказали и ряд ученых таких как А.А. Лавровский 1971, Ягодинский В.Н. 1971 в отношении чумы, туберкулеза, гриппа, в 2001 Онищенко Г.Г., а отношении холеры и др [9].

Вполне возможно, что все эти годы мы наблюдали такую длительную паузу периодичности натуральной оспы на фоне ослабления вирулентности, связанной с одной стороны с почти 100% привитостью населения, а с другой стороны активным применением антибиотиков и других сильнодействующих препаратов. Подобные паузы эпидемиологи и инфекционисты наблюдали в отношении скарлатины, менингококкового менингита, чумы и туляремии, полиомиелита. При изучении архивных материалов об эпидемиях оспы в истории древних цивилизаций была сформулирована теория о том, что оспа возникала неоднократно, а затем исчезала, по мнению историков это был связано с небольшой численностью населения, их разрозненностью, но затем опять возникала, пока не была «ликвидирована» в XX веке.

Учитывая сложившуюся обстановку проведение специальной военной операции (СВО), которая, несомненно, влияет на снижения общей

резистентности (нахождения в полевых условиях, стресс) активизировавшуюся космическую среду, почти 40- летнее отсутствие вакцинации все это послужило благотворной средой для возвращения и вновь обретения высокой вирулентности возбудителем натуральной оспы.

Проведенные учения в США «Темная зима» показали, что применения вируса натуральной оспы как бактериологического оружия вызывает в течении 2-х месяцев заболевания трех миллионов человек, из которых погибает один миллион. При проведения СВО на территории Украины было обнаружено большое количество бактериологических лабораторий работающих как режимные лаборатории для особо опасных инфекций (ООИ). Изученные документы позволили утверждать, что в них работали над выделением, выращиванием и накоплением патогенной микрофлоры, относящиеся к категории ООИ [5] (табл. 2).

Подобные лаборатории США открывали по всему миру в Украине, Югославии, Грузии, Казахстане, в Африке и т.д. их работа заключалась в отработке генетического оружия, хотя полученные материалы подтверждали, что проводимые опыты на людях в различных местностях и контингентах ставили целью отработать индивидуальную чувствительность к разрабатываемой микрофлоре. На сегодня ученые утверждают, что бактериологическое оружие уже применяется и самый наглядный пример — это пандемии Ковидов, конечно они мутируют в этом и заключается опасность бактериологического оружия.

И так мы пришли к теоретическим выводам что, по крайней мере, имеем три предпосылки к активации возбудителя натуральной оспы:

Таблица 2

Состояние оспопрививания в некоторых странах Европы, Америки и Азии [5]

Страна численность населения, млн.	Оспопрививание, количество млн. человек		Запас оспенной вакцины, млн. доз	
	планируемое	фактическое	имеющийся	планируемый
США, 228	1,0-1,5; затем 10,5	0,5	500 (с учетом разведения) + (205-245) на MRC-5 или Vero	180 на MRC-5 ежегодно
иФранция, 60	н.д.	н.д.	85	До 60
Германия, 80	н.д.	н.д.	35,0	До 80
Великобритания, 60	20,0	н.д.	20	До 60
Израиль, 5	5,0	0,03	6,5	Поддержание на уровне населения
Канада, 28	н.д.	н.д.	28,0	
Российская федерация, 145	0,3; затем 96,5	Специализирован- ные учреждения	1-2	н.д.

1. Мутация возбудителя после 40-летней адаптации.
2. Активизация возбудителя под действием солнечной активности.
3. Получения в современных военных лабораториях, занимающихся бактериологическим оружием «нового вирулентного штамма» под видом возвращающего возбудителя. Метод, довольно часто используемый при применении бактериологического оружия. Натуральная оспа очень «удобный» возбудитель - 95% индекс контагиозности, аэрозольный механизм передачи, тяжелое течение, высокая смертность. Применения бактериологического оружия вполне подходят террористам как традиционный метод (табл. 3).

Таблица 3

Результаты применения сухой оспенной вакцины и ТЭОВак в условиях ревакцинации [5]

Характеристика, единица измерения	Оспенная вакцина	
	ТЭОВак	накожная
Реактогенность, %¹		
общие реакции²:		
слабые		
через 1 — 18 лет	5,2	34,7
через 16—18 лет	10,5	66,7
средние и сильные		
через 1 — 18 лет	0,2	1,7
через 16—18 лет	1,1	33,3
местные реакции¹		
через 1—18 лет	0,5	100
Структура поствакцинальных осложнений, %:		

Продолжение таблицы 3		
Кожные	Не зарегистрированы ¹	643
неврологические		34 ³
Иммуногенность по вируснейтрализующим антителам, сероконверсия (титры > 1:50), %'		
через 1 мес	98	97
через 5 лет	94	82
Эпидемиологическая эффективность		
в очаге натуральной оспы⁴:		
заболеваемость, %	0	0
Коэффициент	100	97

Примечание. 1 — данные представлены по результатам ревакцинации более 6000 человек ТЭОВак и 121 человека (1984 г.) накожной оспенной вакциной в ВЦ НИИМ МО РФ 2 — здесь и далее в этой графе — срок ревакцинации; — структура поствакцинальных осложнений при вакцинации накожной вакциной представлена по данным Э. Б. Гурвич [7]; 4 — показатели рассчитаны по эпидемиологическим данным С. С. Маренниковой и И. Д. Ладного [12, 13] по формуле: $K = (1 - h_1/h_2) \cdot 100$ (коэффициент), где h_1 , и h_2 — заболеваемость среди привитых и в контрольной группе соответственно.

На сегодня разработаны комплексы противоэпидемических, профилактических мероприятий специально для карантинных и ООИ (обсервация, карантин), где ведущее место занимает вакцинопрофилактика - этому вопросу необходимо уделить особое место.

Лабораторная диагностика-видоспецифическая диагностика требует использования комплекса лабораторных методов детекции ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени биочипов и др.) и вирусов белков (ИФА на антиген)

Неспецифическая профилактика - включает мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции:

- ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами;
- соблюдение дистанции от 1,5 до 2 метров;
- соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом,

использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу

только чистыми салфетками или вымытыми руками);

- использование средств индивидуальной защиты органов дыхания в зависимости от степени риска инфицирования (одноразовая медицинская маска, респиратор, изолирующая полумаска, полнолицевая маска);
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- регулярное промывание слизистой оболочки полости носа (носоглотки);
- использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;
- своевременное обращение пациента в медицинские организации в случае появления симптомов заболевания;
- другие мероприятия в соответствии с нормативными и методическими документами по борьбе с МРХ.

Мероприятия в отношении источника инфекции:

- изоляционные, включая госпитализацию по клиническим и эпидемиологическим показаниям, с использованием специального транспорта

и соблюдением маршрутизации в медицинские организации;

- диагностические;
- лечебные.

Мероприятия, направленные на разрыв путей передачи возбудителя инфекции:

- очаговая дезинфекция: текущая и заключительная с использованием дезинфицирующих средств, зарегистрированных в установленном порядке, в инструкции по применению которых имеются режимы для обеззараживания объектов при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами I группы патогенности;
- соблюдение правил личной гигиены и использование средств индивидуальной защиты кожи, слизистых оболочек и органов дыхания (мытьё рук, использование антисептиков, медицинских масок, респираторов, перчаток, защитных костюмов) при осуществлении процедур, связанных с генерацией аэрозоля (оксигенотерапия, интубация, НИВЛ, ИВЛ, хирургические манипуляции и тд.) медицинские работники должны использовать респираторы с классом защиты RPP2 и выше.
- обеззараживание и утилизация медицинских отходов класса В.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:

- информирование населения об основных симптомах заболевания, источниках инфекции и возможных путях передачи вируса, мерах неспецифической профилактики, важности немедленного обращения за медицинской помощью в случае появления признаков заболевания;
- режимно-ограничительные мероприятия, включая клиническое наблюдение и карантин;
- лабораторное обследование оспу заболевших и контактных лиц (категории контактных лиц представлены в Приложении 3).

Проведение противоэпидемических мероприятий в медицинских

организациях осуществляется в соответствии с Планом санитарно-противоэпидемических мероприятий, утвержденным уполномоченным органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, а также действующими требованиями санитарного законодательства.

Противоэпидемические мероприятия проводятся на основании санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», Международных медико-санитарных правил (2005 г.) и в соответствии с Комплексными планами мероприятий по санитарной охране территорий, согласованными со всеми заинтересованными ведомствами и утвержденными руководителем органа исполнительной власти субъекта Российской Федерации, а также с использованием методических рекомендаций МР 3.1.0291-22 «Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях при выявлении больных оспой (лиц с подозрением на заболевание)» [11].

Специфическая профилактика. Приступая к обсуждению этого вопроса необходимо вспомнить, что отказ от вакцинопрофилактики с одной стороны был продиктован резким снижением, и в последовательности отсутствием заболеваемости на земном шаре, но с другой довольно большим процентом осложнений после вакцинации [2, 3] (табл. 4).

Первоначально для приготовления вакцины использовали ВОК. Это вирус выделяется иногда у рогатого скота и периодически может вызвать заболевание у человека его резервуаром в естественных условиях являются дикие грызуны. В 1939 г. Downie установил, что современные препараты, применяемые в качестве противооспенных вакцин, содержат

другой вирус, который в те годы не обнаруживали в природе. (VACV-Vaccinia virus, BOB) В последствии BOB вытесненных ВОК при приготовлении противооспенной вакцины, однако следует заметить, что при высоких дозах,

инфицирования и отсутствии специфического иммунитета BOB может вызывать генерализованное заболевание, клинически сходное с заражением патогенным вирусом

Таблица 4

Частота поствакцинальных энцефалитов при первичном оспопрививании детей различного возраста [5]

Возраст, годы	Число привитых, на которое приходится 1 случай поствакцинального энцефалита			
	СССР (Э. Б. Гурвич, 1979 г.)	Австрия (Бегеет, 1958 г.)	Голландия (Сиаг1, 1947 г.)	ФРГ (НеггИсЬ, 1958 г.)
< 1	н. д.	н. д.	21 000	10 737
1-3	144 600	9 958	49 000 ... 15 000	8 370
4-5	15 700	1 628	4 200 ... 3 200	н. д.
5-6	4 800 (старше 5 лет)	н. д.	3 100	4 047
6-14		430 (6—10 лет), 85 (7—14 лет)	н. д.	336 (до 12 лет)

Препарат Вакцина оспенная живая сухая выпускается в нашей стране с 1929 г. Штамм Л-ИВП получен путем накожных пассажей на кроликах и телятах вакцины, приготовленной из штамма Lister и предоставленной институтом Листера (Англия, Эл-стри). Штамм хранится в коллекции производственных штаммов предприятия ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России.

Этот препарат представляет собой вирус оспо-вакцины, выращенный на скарифицированной коже телят, обработанный фенолом или хлоргексидина биглюконатом для освобождения от микрофлоры. В качестве стабилизатора используется пептон в конечной концентрации 5-10%. Вакцину выпускают в комплекте с растворителем - 50% раствором глицерина. Препарат содержит от 1*10⁸ до 2*10⁹ оспообразующих единиц (ООЕ)

в 1 мл. Одна прививочная доза содержит не менее 106 ООЕ. Применяют накожно методом скарификации или методом множественного накалывания. Вакцина формирует специфический иммунитет против оспы продолжительностью не менее 5 лет. Вакцина и технология ее производства использовались во многих странах мира во время кампании глобальной ликвидации оспы (Индия, Монгольская Народная Республика и др.).

Вакцина оспенная инактивированная, лио-филизат для приготовления раствора для подкожного введения - ОспаВир, разработанная Московским НИИ вирусных препаратов в 1970-х гг. предназначалась для двухэтапной вакцинации против оспы с использованием на втором этапе живой оспенной вакцины. Цель разработки данного препарата - создание щадящего метода вакцинации, где

инактивированная вакцина является бустерным препаратом (single-boost вакцинация), способствующим подготовке иммунной системы для последующего введения живой оспенной вакцины, что снижало реакции и побочные действия после введения живой оспенной вакцины.

Экспериментальные и клинико-иммунологические исследования позволили рекомендовать применение двухэтапного метода с укороченным интервалом в 1 сутки между введением инактивированной и живой вакцин для профилактики оспенной инфекции у детей и лиц с повышенным возрастным риском возникновения осложнений в условиях непредвиденных или чрезвычайных обстоятельств. Однако самый оптимальный интервал между вакцинациями регламентирован сроком в 7 суток. Решением Комитета вакцин и сывороток МЗ СССР от 22.02.1978 г. (протокол № 2) двухэтапный метод вакцинации рекомендован для внедрения в практику здравоохранения.

В конце 1990-х гг. в связи с опасностью использования ВНО в биотеррористических актах, ФГБУ «Микроген» (филиал НПО «Вирион») приступил к воспроизведению технологии производства вакцины оспенной инактивированной. Была усовершенствована технология производства вакцины с использованием впервые штамма Л-ИВП и создана новая лекарственная форма, содержащая одну прививочную дозу в первичной упаковке.

Проведенные клинические исследования инактивированной вакцины при двухэтапном методе вакцинации взрослых лиц показали ее умеренную реактогенность, безвредность и высокую иммуногенность [16].

Инактивированная оспенная вакцина ОспаВир представляет собой вирус вакцины (штамм Л-ИВП), выращенный на коже телят,

обработанный фреоном 113 и инактивированный гамма-излучением 60Co.

Одна доза препарата содержит: активный компонент - инактивированный антиген вируса вакцины -50 мкг (величина расчетная, определяется по содержанию общего белка); стабилизаторы: желатин - 1% и сахара - 5% (в конечной концентрации); соли буферной системы: кислота лимонная, натрий фосфорнокислый двузамещенный. Препарат не содержит антибиотиков и консервантов.

Вакцина применяется для первичной вакцинации детей с двухлетнего возраста, подростков и взрослых при двухэтапном методе вакцинации против оспы. Противопоказания к применению вакцины ОспаВир отсутствуют.

Общая и местная реакция на введение вакцины ОспаВир у большинства привитых отсутствует. Через 1-2 суток у привитых может отмечаться небольшая гиперемия в месте введения, в отдельных случаях сопровождающаяся незначительным повышением температуры до 37,5°C. Все эти симптомы исчезают, как правило, через 24-48 ч.

Для профилактики натуральной оспы и заболеваний, вызываемых патогенными для человека ортопоксвирусами, возникла необходимость разработки и внедрения эффективной вакцины, предназначенной для массовой вакцинации населения при минимальном использовании квалифицированных медработников, а также для индивидуально-групповой иммунизации [3,7]. Для этих целей в Вирусологическом Центре НИИ МО РФ была разработана вакцина оспенная эмбриональная живая таблетки жевательные для орального применения - ТЭОВак, которая представляет собой высушенный со стабилизатором (лактоза) вирус вакцины штамм Б-51,

выращенный на хорио-наллантаисной оболочке и в плодике куриного эмбриона и спрессованный с наполнителем в таблетки. Прививочная доза препарата содержит от 1×10^6 до 3×10^7 ООЕ. Вспомогательные вещества наполнителя: лактоза - 87,8%; сахароза - 10%; стеарат кальция - 2,0%; ванилин - 0,2 %.

Защитная эффективность вакцины исследована на территории РФ и в Эфиопии в условиях ревакцинации и первичной вакцинации. Преимуществом препарата является простота и массовость применения, обусловленные формой выпуска (таблетки жевательные и покрытые оболочкой для орального применения), а также безопасностью используемого субстрата. По иммуногенности препарат аналогичен оспенной вакцине для накожного применения.

После проведения клинических исследований, показавших иммуногенность и умеренную реактогенность препарата, вакцина была разрешена для применения в практику здравоохранения для ревакцинации людей против оспенных инфекций при неблагоприятной эпидемиологической ситуации (приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ №144/53 от 10.04.96 г)

Вакцина формирует специфический иммунитет против вируса натуральной оспы и других патогенных ортопоксвирусов. Применяется для ревакцинации взрослых против натуральной оспы по эпидемическим показаниям и плановой ревакцинация лиц, работающих с ортопоксвирусами.

Перечень заболеваний, являющихся противопоказанием к прививкам по эпидемическим показаниям, определяет Министерство здравоохранения РФ.

В 70-х годах прошлого столетия в НИИ вирусных препаратов (Москва)

была разработана тканевая оспенная вакцина нового поколения, для ее получения использовалась технология глубинного культивирования ткани эмбриона перепелов. Были проведены клинические исследования вакцины на полумиллионном контингенте лиц от 20-до 50-летнего возраста при ревакцинации накожно методом скарификации в сравнении с дермальной оспенной вакциной. Исследования показали 100% прививаемость, высокую иммуногенность (сероконверсия 92,9-94,0%) и умеренную реактогенность. По всем исследованным показателям вакцина не уступала дермальной оспенной вакцине и даже превосходила ее по частоте и выраженности поствакцинальных реакций [10]. Следует отметить, что в процессе культивирования штамма вируса вакцины Л-ИВП в ткани перепелов наблюдалось снижение иммуногенных свойств вируса, что вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по оптимизации технологии ее производства.

Благодаря тому, что расшифрованы нуклеотидные последовательности геномов многих высоко- и низковирулентных штаммов ВНО, ВОО, ВОК, и подтверждена способность некоторых антигенов индуцировать защитный иммунитет против оспы, стало возможным конструирование вакцин нового поколения. К ним относятся субъединичные моно- и поливалентные вакцины, представляющие собой очищенные рекомбинантные белки, а также ДНК-вакцины, включающие гибридную плазмиду, содержащую ген протективного вирусного антигена, находящегося под контролем эукариотического промотора [12,13,17].

ОртопоксВак. Вакцина для профилактики натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций на основе вируса осповакцины живая

культуральная Лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/к введения 1 доза (0.2 мл)

Лекарственные формы. ампул 0.2 мл (1 доза) - ампулы (10 шт.) - пачки картонные - для лечебно-профилактических учреждений

Фармакологическое действие. Вакцина применяется для профилактики натуральной оспы (высокозаразной особо опасной вирусной инфекции) и других ортопоксвирусных инфекций. К ортопоксвирусным инфекциям относятся передающиеся человеку вирус оспы коров и вирус оспы обезьян. Вакцина представляет собой вирус осповакцины, штамм Л-ИВП с шестью нарушенными генами вирулентности (C3L/N1L/J2R/A35R/A56R/B8R), выращенную в перевиваемой культуре клеток 4647.

Показания активных веществ препарата ОртопоксВак Вакцина для профилактики натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций на основе вируса осповакцины живая культуральная

Профилактика натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций по эпидемическим показаниям у лиц в возрасте от 18 лет до 60 лет; вакцинация лиц, которые подвергаются или будут подвергаться риску заражения натуральной оспой и другими ортопоксвирусными инфекциями: лица, работающие с вирусами осповакцины и оспы животных, патогенными для человека; лица, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости ортопоксвирусными инфекциями (вирус оспы коров, вирус оспы обезьян); лица, выезжающие в регионы с высоким уровнем заболеваемости ортопоксвирусными инфекциями (военнослужащие, путешественники и иммуноглобулин человека противооспенный).

Ни одна из широко проводимых профилактических прививок не сопровождалась так часто осложнениями, как вакцинация

оспенной вакциной. Поэтому осложнения, возникающие после введения живой вакцины, а также случаи, когда вакцинация или ревакцинация может оказаться недостаточной или невозможной по срокам, диктуют необходимость производства препаратов, эффективных для специфической профилактики и лечения натуральной оспы и других инфекций, вызываемых патогенными ортопоксвирусами. К таким препаратам относится иммуноглобулин человека противооспенный. Препарат прошел государственную регистрацию и разрешен к медицинскому применению. Назначается для профилактики и лечения осложнений вакцинального процесса у людей, привитых против натуральной оспы, для лечения и профилактики натуральной оспы, а также при комплексной вакцинации [14].

Использование иммуноглобулина человека проти-вооспенного как лечебного средства поствакцинальных осложнений и их предупреждения нашло свое отражение в Методических указаниях 3.3.3.1.2045-06 «Осложнения после прививок против оспы: клинические формы, лечение, профилактика, диагностика, мониторинг» [15].

Препарат представляет собой концентрированный раствор очищенной фракции иммуноглобулинов, выделенный методом фракционирования этиловым спиртом при температуре ниже 0°C из плазмы крови здоровых доноров, содержащей антитела к ортопоксвирусам в титре не менее 1:200. Вводится внутримышечно. Иммуноглобулин содержит антитела к ортопоксвирусам в титре не менее 1:4000. Стабилизатор - глицин (кислота аминокислотная) в концентрации (2,25±0,75)%. Препарат не содержит поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С и вирусам иммунодефицита

человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Не содержит консервантов и антибиотиков.

Побочные действия иммуноглобулина, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут

развиться местные реакции в виде гиперемии и повышения температуры до 37,5°C в течение первых двух суток после введения (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика зарегистрированных отечественных оспенных вакцин [6]

Показатель	Вакцина оспенная живая	Вакцина оспенная инактивированная (ОспаВир)	Вакцина оспенная эмбриональная живая, таблетки (ТэоВак)
Субстрат	Вакцина оспенная живая	Скарифицированная кожа теленка	Куриные эмбрионы
Штамм	Скарифицированная кожа теленка	Л-ИВП	Б-51
Метод введения	Л-ИВП	Внутримышечное введение для первичной вакцинации, как бустер вакцина; на втором этапе вакцина оспенная живая (двухэтапный метод)	Оральное (разжевывание)
Доза, кратность введения	1x10 ⁶ 00Е, однократно	0,5 мл, однократно	Не ниже 1x10 ⁶ и не выше 3,3x10 ⁷ ООЕ, однократно
Стабилизатор или вспомогательные вещества	Пептон - 5-10%	Желатин - 1%	Лактоза -87,8% Сахароза -10% Стеарат кальция - 2%
Стерильность или микробиологическая чистота	1 мл вакцины должен содержать не более 50 микроорганизмов, в том числе аэробных и факультативно анаэробных бактерий и грибов; бактерии «семейства Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, патогенные анаэробные бактерии должны отсутствовать	Стерильная	Допустимое кол-во в пересчете на 1 г таблеток: общее число аэробных бактерий - не более 10 ³ ; общее число грибов - не более 10 ² ; должны отсутствовать Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus
Активность	1x10 ⁸ -2x10 ⁹ ООЕ/мл	Не определяют	Не менее 1x10 ⁶ ООЕ

<i>Продолжение таблицы 5</i>			
Антигенная активность	Не определяют	Среднегеометрический титр вируснейтрализующих антител к вирусу вакцины; в сыворотках крови белых крыс, иммунизированных внутривенно одной дозой вакцины должен быть не менее 1:80	Не определяют
Специфическая безопасность	Не определяют	Не должна содержать живого вируса вакцины	Не определяют
Аномальная токсичность	Не токсична	Не токсична	Не токсична
Посторонние примеси	Фенол не более - 0,25% хлоргексидина биглюконат - 0,05%	Отсутствует	Не определяют

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмена обязательной вакцинации против натуральной оспы привела к снижению популяционного иммунитета к ортопоксвирусам у населения мира. Одновременно увеличилось количества регистрируемых случаев инфекции у людей, вызванных близкими к ВНО ортопоксвирусами (ВОО, ВОВ и ВОК). В исследованиях, проведенных отечественными и зарубежными учеными, нашла свое подтверждение концепция, в соответствии с которой грызуны являются резервуаром ВОО и ВОК, поэтому угроза выхода этих вирусов за пределы природных резервуаров будет существовать, всегда превратившись в так называемых возвращающиеся инфекции. По мнению Б. Л. Черкасского [9] причиной, так называемого возвращения инфекционных болезней, в борьбе с которыми ранее достигнуты существенные успехи, всегда являются неблагоприятные изменения социально-экологической жизни людей, обусловленные достигнутыми успехами ослабление настороженности общества, прежде всего медицинской общественности, по

отношению к инфекции и связанные с этим ослабление или даже прекращение профилактических и противоэпидемических мероприятий с этим трудно не согласится, но мы считаем, что резко изменившиеся природные факторы усилившиеся космические излучения также оказывают влияния как на макроорганизмы, так и на микробный мир приводя их в агрессивное противостояние. Мы считаем, что настало время в связи с последними достижениями в науке, более глубоко вникнуть в механизмы воздействия космических факторов на живую клетку, таким образом, возможно, удастся разгадать загадку периодичности в микробном мире, а вместе с этим развить новые подходы в борьбе с инфекционной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. Москва : Медицина; 1989. 415 с.
2. Воробьев А. А., Подкуйко В. Н., Михайлов В. В. Итоги фундаментальных и прикладных

исследований по пероральной иммунизации против натуральной оспы. Журнал микробиологии, иммунологии, эпидемиологии. 2002; 1; 12-18.

3. Воробьев А. А., Баев Б. В., Бондаренко В. М., Макаров В. В. Проблема биотерроризма в современных условиях. Журнал микробиологии, иммунологии, эпидемиологии. 2002 ; 3: 3-12.

4. Воробьев А. А., Подкуйко В. Н., Максимова В. А. Пероральная вакцинация против оспы. Вестник РАМН. 2003; 1: 5-10.

5. Онищенко Г. Г., Максимов В. А., Воробьев А. А., Подкуйко В. Н., Мельников С. А. Актуальность возврата к оспопрививанию: проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2006; 7: 32-37.

6. Перекрест В. В., Мовсесянц А. А., Мукачева А. В., Шевцов В. А., Шведов Д. В., Борисевич И. В. Препараты для специфической профилактики натуральной оспы, зарегистрированные в Российской Федерации. Биопрепараты. 2013; 2 : 4-13.

7. Полозов А. И., Соболевский В. И., Воробьев А. А., Патрикеев Г. Г., Зеленский Л. И. Применение вируса оспы обезьян для оценки напряженности иммунитета против натуральной оспы в бытах на М. resus. Вопросы вирусологии. 1978; 2:215-220.

8. Покровский В. И., Киселев О. И. Проблемы биотерроризма и природа биокатастроф: уроки коронавирусной атипичной пневмонии. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / под ред. В. И. Покровского. Санкт-Петербург: Восток ; 2003 : 231-256.

9. Черкасский Ю. А. Глобальная эпидемиология. Москва; 2008. 447 с.

10. V.I. Chernos, S.S. Unanov, T. P. Antonova, I. M. Nemtsov, O. G. Andzhaparidze. Study of the properties of a tissue smallpox vaccine manufactured

by the Moscow Research Institute of Viral Preparations. Vopr Virusol. 1977:(1):71-6. PMID: 333762.

11. Профилактика, диагностика и лечение оспы обезьян: методические рекомендации, утв. 05.08.2022 МЗ РФ. Москва; 2022. 47.

12. Щелкунов С. Н. Иммуномодуляторные белки ортопоксивирусов. Молекулярная биология. 2003; 37(1):47-53.

13. Максютова Р. А., Гаврилов Е. В., Щелкунов С. Н. Разработка современных противооспенных вакцин. Вопросы вирусологии. 2011; 6: 4-8.

14. Мовсесянц А. А., Перекрест В. В. Иммуноглобулин человека противооспенный – средство профилактики и лечения поствакцинальных осложнений. Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. Материалы конференции. Москва ; 2008: 84-84.

15. Осложнения после прививок против оспы : клинические формы, лечение, профилактика, диагностика, мониторинг : методические указания 3.3.3.1.2045-06. Москва; 2006.

16. Шакурова О. В., Мовсесянц А. А., Перекрест В. В., Горбунов М. А. Клиническое исследование инактивированной вакцины «Оспа-Вир» при двухэтапном методе вакцинации против натуральной оспы с применением на втором этапе живой оспенной вакцины. Вакцинология 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. Материалы конференции. Москва; 2006: 108.

17. Sakhatsky P., Wang Sh., Zhang Ch., Chon T. H., Kishko V., Lu Sh. Immunogenicity and protection efficacy of subunit – baets mallpox vaccines using variola major antigens. Virology.2008;317:98-107.

REFERENCES

1. Belyakov V. D., YAfaev R. H. Epidemiologiya [Epidemiology]. Moskva : Medicina; 1989. 415 (in Russian).
2. Vorob'ev A. A., Podkujko V. N., Mihajlov V. V. Itogi fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij po peroral'noj immunizacii protiv natural'noj ospy [Results of basic and applied research on oral immunization against smallpox]. Zhurnal mikrobiologii, immunologii, epidemiologii [Journal of Microbiology, Immunology, Epidemiology.]. 2002; 1; 12-18 (in Russian).
3. Vorob'ev A. A., Baev B. V., Bondarenko V. M., Makarov V. V. Problema bioterrorizma v sovremennyh usloviyah [The problem of bioterrorism in modern conditions]. Zhurnal mikrobiologii, immunologii, epidemiologii [Journal of Microbiology, Immunology, Epidemiology]. 2002 ; 3: 3-12 (in Russian).
4. Vorob'ev A. A., Podkujko V. N., Maksimova V. A. Peroral'naya vakcinaciya protiv ospy [Oral smallpox vaccination]. Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2003; 1: 5-10 (in Russian).
5. Onishchenko G. G., Maksimov V. A., Vorob'ev A. A., Podkujko V. N., Mel'nikov S. A. Aktual'nost' vozvrata k ospoprivivaniyu : problemy i perspektivy [Relevance of the return to irrigation: problems and prospects]. Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2006; 7 : 32-37 (in Russian).
6. Perekrest V. V., Movsesyanc A. A., Mukacheva A. V., Shevcov V. A., SHvedov D. V., Borisevich I. V. Preparaty dlya specificheskoy profilaktike natural'noj ospy, zaregistrirovannye v Rossijskoj Federacii [Preparations for specific prevention of smallpox registered in the Russian Federation]. Biopreparaty [Biologics.]. 2013; 2 : 4-13 (in Russian).
7. Polozov A. I., Sobolevskij V. I., Vorob'ev A. A., Patrikeev G. G., zelenskij L. I. Primenenie virusa ospy obez'yan dlya ocenki napryazhennosti immuniteta protiv natural'noj ospy v obyтах na M. resus [The use of monkeypox virus to assess the intensity of immunity against smallpox in the vein on M. resus]. Voprosy virusologii [Virology issues.]. 1978; 2:215-220 (in Russian).
8. Pokrovskij V. I., Kiselev O. I. Problemy bioterrorizma i priroda biokatastrof : uroki koronavirusnoj atipichnoj pnevmonii [The problems of bioterrorism and the nature of bio-accidents: lessons from SARS.]. Gripp ptic : proiskhozhdenie infkcionnyh biokatastrof [Avian Influenza: The Origin of Infectious Bio-Accidents] / pod red. V. I. Pokrovskogo. Sankt-Peterburg : Vostok ; 2003 : 231-256 (in Russian).
9. Cherkasskij YU. A. Global'naya epidemiologiya [Global epidemiology]. Moskva; 2008. 447 (in Russian).
10. V.I. Chernos, S.S. Unanov, T. P. Antonova, I. M. Nemtsov, O. G. Andzhaparidze. Study of the properties of a tissue smallpox vaccine manufactured by the Moscow Research Institute of Viral Preparations. Vopr Virusol. 1977:(1):71-6. PMID: 333762.
11. Profilaktika, diagnostika i lechenie ospy obez'yan [Prevention, diagnosis and treatment of monkey smallpox] : metodicheskie rekomendacii, utv. 05.08.2022 MZ RF. Moskva; 2022. 47 (in Russian).
12. SHCHelkunov S. N. Immunomodulyatornye belki ortopoksivirusov [Immunomodulatory proteins of orthopoxviruses.]. Molekulyarnaya biologiya [Molecular biology]. 2003; 37(1):47-53 (in Russian).
13. Maksyutova R. A., Gavrilov E. V., SHCHelkunov S. N. Razrabotka sovremennyh protivospennyh vakcin [Development of modern anti-sleep vaccines]. Voprosy virusologii [Virology questions]. 2011; 6: 4-8 (in Russian).
14. Movsesyanc A. A., Perekrest V. V. Immunoglobulin cheloveka protivospennyj – sredstvo profilaktiki i lecheniya postvakcinal'nyh oslozhnenij

[Anti-sleeping human immunoglobulin is a means of preventing and treating post-vaccination complications.]. Vakcinologiya 2008.

Sovershenstvovanie immunobiologicheskikh sredstv profilaktiki, diagnostiki i lecheniya infekcionnyh boleznej [Vaccinology 2008. Improvement of immunobiological means of prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases]. Materialy konferencii. Moskva ; 2008: 84-84 (in Russian).

15. Oslozhneniya posle privivok protiv ospy : klinicheskie formy, lechenie, profilaktika, diagnostika, monitoring [Complications after smallpox vaccinations: clinical forms, treatment, prevention, diagnosis, monitoring] : metodicheskie ukazaniya 3.3.3.1.2045-06. Moskva; 2006 (in Russian).

16. SHakurova O. V., Movsesyanc A. A., Perekrest V. V., Gorbunov M. A. Klinicheskoe issledovanie inaktivirovannoj vakciny «Ospa-Vir» pri dvuhtapnom metode vakcinacii protiv natural'noj ospy s primeneniem na втором etape zhivoj ospennoj vakciny [A clinical trial of the inactivated Smallpox-Vir vaccine in a two-step method of vaccination against smallpox with the use of a live smallpox vaccine at the second stage.]. Vakcinologiya 2006. Sovershenstvovanie immunobiologicheskikh sredstv profilaktiki, diagnostiki i lecheniya infekcionnyh boleznej [Vaccinology 2006. Improvement of immunobiological means of prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases]. Materialy konferencii. Moskva; 2006: 108.

17. Sakhatsky P., Wang Sh., Zhang Ch., Chon T. H., Kishko V., Lu Sh. Immunogenicity and protection efficacy of subunit – baets maillpox vaccines using variola major antigens. Virology.2008;317:98-107.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ:

Колесникова нна Гертбертовна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк, ДНР, РФ;
- кафедра ОВО, управления здравоохранением и эпидемиологии
- к.мед.н, доцент
- Адрес: г. Донецк, пр.Ильича 16

Максимова Марина Алексеевна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк, ДНР, РФ; кафедра ОВО, управления здравоохранением и эпидемиологии
- ассистент
- Адрес: г. Донецк, пр.Ильича 16
- e-mail: marina_maksimova95@mail.ru
- телефон (для связи): +79493468793

Жадан Елена Сергеевна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк, ДНР, РФ; кафедра ОВО, управления здравоохранением и эпидемиологии
- ассистент
- Адрес: г. Донецк, пр.Ильича 16