

ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ

Russian Military Medical Academy Reports



ОСНОВАН В 1900
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM
VOLUME XLIII

HOME
ISSUE 2

2024

УЧРЕДИТЕЛИ

- Военно-медицинская академия
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
e-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж
тел.: +7(812) 292-34-84
факс: +7(812) 329-71-18
e-mail: izvestiavmeda@mail.ru
<https://journals.eco-vector.com/RMMAreprint>
Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020
Выходит 4 раза в год

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.ppressa-rf.ru>
подписной индекс
81571 — на полугодие
81561 — на год

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал
распространяется бесплатно — в режиме
немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- CrossRef
- Dimensions
- SciLit
- Semantic Scholar
- Scite

Внесен в список журналов,
рекомендованных ВАК, с 07.12.2022

Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор».

Ген. директор: Е.В. Щепин
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева
Верстка: В.А. Еленин
Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 14,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А,
пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812) 646-33-77.
Заказ № 4-5905-Х.
Подписано в печать 10.07.2024
Выход в свет 17.07.2024

© ООО «Эко-Вектор», 2024



Главный редактор

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, докт. мед. наук, профессор,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Е.В. Ивченко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
В.Н. Цыган, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Выпускающий редактор

А.Е. Коровин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия

В.Г. Акимкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
С.С. Багненко, докт. мед. наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)
В.Ф. Беженарь, докт. мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный университет
им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
А.Н. Бельский, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Бойков, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Е.Б. Брусица, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Кемеровский государственный медицинский
университет (Кемерово, Россия)
А.А. Будко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)
Р.В. Деев, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
И.С. Железняк, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
И.С. Захаров, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Захаров, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
С.Н. Илларионов, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Научный центр неврологии (Санкт-Петербург, Россия)
А.В. Карташев, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Е.Ф. Кира, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,
Группа компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)
О.В. Ковалишина, докт. мед. наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет
(Нижний Новгород, Россия)
А.В. Козлов, канд. мед. наук, докт. педагог. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Б.Н. Котив, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)
П.Е. Крайников, докт. мед. наук, канд. военных наук, доцент, Центральный военный клинический госпиталь
им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)
А.А. Кузин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Лазуткин, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.С. Лебедев, профессор РАН, докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Р.Г. Макеев, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Ю.В. Мирошниченко, докт. фармацевтических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
О.А. Нагибович, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
А.О. Недошвин, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Овчинников, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Одинок, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
И.А. Одинцова, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.А. Пашков, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Н.В. Полунина, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
С.Н. Пузин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии (Москва, Россия)
С.В. Сазонов, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)
Е.И. Саканян, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопей и международного сотрудничества
Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия)
А.Б. Селезнев, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины (Санкт-Петербург, Россия)
А.И. Соловьев, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Д. Ушакова, докт. мед. наук, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)
А.Я. Фисун, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
филиал (Москва, Россия)
Ю.Р. Ханкевич, докт. мед. наук, войсковая часть (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Черкашин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
В.С. Чирский, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.А. Шаповалова, докт. мед. наук, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)
А.М. Шелепов, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.Л. Шукевич, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
Р.И. Язудина, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Отв. секретарь

Т.И. Копыленкова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением
редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной
оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/RMMAreprint>. Полное или частичное воспроизведение мате-
риалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

Russian Military Medical Academy Reports

2024 Volume 43 Issue 2

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

Tel: +7(812)648-83-60,

FAX: +7(812)312-45-72

e-mail: nl@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com>

EDITORIAL

Address:

6Zh, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia

Tel: +7(812)292-34-84,

FAX: +7(812)329-71-18

e-mail: izvestiavmeda@mail.ru

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- CrossRef
- Dimensions
- SciLit
- Semantic Scholar
- Scite

Reference to

Russian Military Medical Academy Reports
is mandatory

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

E.V. Ivchenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.N. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Issuer editor

A.E. Korovin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy

(Saint Petersburg, Russia)

Editorial board

V.G. Akimkin, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

S.S. Bagnenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

V.F. Bezhenar, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

A.N. Bel'skikh, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Boykov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

E.B. Brusina, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

A.A. Budko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

R.V. Deev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zakharov, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Zakharov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zheleznyak, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

S.N. Illarionov, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Kartashev, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

E.F. Kira, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

B.N. Kotiv, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.V. Kovalishena, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

A.V. Kozlov, M.D., Ph.D. (Medicine), D.Sc. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

P.E. Kravnyukov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

A.A. Kuzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Lazutkin, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.S. Lebedev, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

R.G. Makiyev, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Yu.V. Miroshnichenko, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.A. Nagibovich, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

A.O. Nedoshivin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Ovchinnikov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.M. Odinak, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.A. Odintsova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

K.A. Pashkov, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N.V. Polunina, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

S.N. Puzin, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care

Medicine and Reabilitology (Moscow, Russia)

S.V. Sazonov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

E.I. Sakanyan, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

A.B. Seleznev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Solov'yov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

N.D. Ushakova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

A.Ya. Fisun, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

Yu.R. Khankevich, M.D., Ph.D. (Medicine), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Cherkashin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.S. Chirskiy, Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.A. Shapovalova, M.D., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

A.M. Shelepov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.L. Shukevich, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

R.I. Yagudina, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)

Executive Secretary

T.I. Kopylenkova, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher – the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Р. Дадаян, Л.В. Протопопова

Оценка эффективности интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел из мягких тканей у военнослужащих с осколочными ранениями на этапе специализированной хирургической помощи. 125

Д.К. Шуленин, А.В. Потоцкая, В.А. Железняк, С.А. Парфенов, Г.Г. Кутелев, К.С. Шуленин, В.С. Иванов

Особенности стоматологического статуса специалистов-операторов подводных технических средств морской техники 133

М.А. Лебедев, М.Б. Паценко, М.И. Пугачев, Ю.В. Овчинников, Л.И. Мельниченко, М.А. Палченкова

Диагностика нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением классических и интегральных методов 141

С.Н. Черкасов, А.В. Мартыросов, М.Г. Карайланов, А.В. Федяева, И.Н. Мороз

Влияние значимости жизненного приоритета «здоровье» в формировании отношения пациента к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях 151

С.А. Федоткина, М.Г. Карайланов

Оценка социальной эффективности оказания медицинской помощи пациентам кардиологического профиля с применением метода дистанционного мониторинга артериального давления 159

В.Е. Чернов, М.О. Соколова, А.А. Кокорина, Г.И. Пендинен

Иммунофенотипирование популяции культивируемых клеток слизистой соединительной ткани (вартонова студня) пуповины человека 167

А.М. Кудрявцева, И.Н. Айро, А.Ю. Петров

Анализ применения лекарственных препаратов для лечения деменции в психиатрии 175

ОБЗОРЫ

Е.А. Климкина, М.С. Околелова, Е.С. Смирнова

Анализ данных о фитофотодерматите, вызванном контактом с соком растений рода Борщевик (*Heracleum* L.) 183

М.С. Тюрюпов, П.О. Однокол, Г.Г. Кутелев, У.А. Комарова

Новый лик сахарного диабета — нарушения ритма и проводимости 193

В.В. Димиев, И.С. Железняк, Е.Б. Киреева, М.Н. Можина

Лучевая диагностика дисбарогенных изменений костей скелета у водолазного состава Военно-морского флота 203

Е.В. Компанцева, А.С. Саушкина, А.Ю. Айрапетова

Использование газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией и метода капиллярного электрофореза для изучения гидроксикоричных кислот в растениях, произрастающих в России 213

В.В. Коленова, Ю. Л. Шепелева

Процедура лицензирования медицинской деятельности на современном этапе: проблемы и пути их преодоления 229

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

A.R. Dadayan, L.V. Protopopova

The effectiveness of intraoperative ultrasound control in removing foreign bodies of soft tissues in military personnel with fragmentation wounds at the stage of specialized surgical care 125

D.K. Shulenin, A.V. Pototskaya, V.A. Zheleznyak, S.A. Parfenov, G.G. Kutelev, K.S. Shulenin, V.S. Ivanov

Features of the dental status of specialists-operators of underwater technical means of marine equipment 133

M.A. Lebedev, M.B. Patsenko, M.I. Pugachev, Yu.V. Ovchinnikov, L.I. Mel'nichenko, M.A. Palchenkova

Diagnosis of hemostatic system disorders in patients with chronic heart failure using classical and integral methods 141

S.N. Cherkasov, A.V. Martirosov, M.G. Karailanov, A.V. Fedyaeva, I.N. Moroz

The impact of the importance of the life priority "Health" in the formation of the patient's attitude to the organization of medical care provided on an outpatient settings 151

S.A. Fedotkina, M.G. Karailanov

Assessment of the social effectiveness of providing medical care to patients with a cardiological profile using the method of remote monitoring of blood pressure 159

V.E. Chernov, M.O. Sokolova, A.A. Kokorina, G.I. Pendinen

Immunophenotyping of a population of cultured human umbilical cord cells from Wharton's jelly 167

A.M. Kudryavtseva, I.N. Ayro, A.Yu. Petrov

Analysis of drugs' use for the treatment of dementia in psychiatry 175

REVIEW

E.A. Klimkina, M.S. Okolelova, E.S. Smirnova

Analysis of data on phytophotodermatitis caused by contact with the sap of plants of the genus Hogweed (*Heracleum* L.) 183

M.S. Tyuryupov, P.O. Odnokol, G.G. Kutelev, U.A. Komarova

The new face of diabetes mellitus — rhythm and conduction disorders 193

V.V. Dimiev, I.S. Zheleznyak, E.B. Kireeva, M.N. Mozhina

Imaging of bones dysbarogenic changes in navy divers 203

E.V. Kompantseva, A.S. Saushkina, A.Yu. Ayrapetova

The use of liquid and gas chromatography in combination with mass spectroscopy and the method of capillary electrophoresis to study hydroxycinnamic acids in plants growing in Russia 213

V.V. Kolenova, Yu.L. Shepeleva

Procedure for licensing medical activities at the present stage: problems and ways to overcome them 229

УДК 617-089.844

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

Оценка эффективности интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел из мягких тканей у военнослужащих с осколочными ранениями на этапе специализированной хирургической помощи

А.Р. Дадаян^{1, 2}, Л.В. Протопопова³¹ Городское бюджетное учреждение Ростовской области «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко»;² Академия повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Ростов-на-Дону, Россия;³ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Привлечение гражданских медицинских учреждений к оказанию помощи в условиях военных конфликтов и контртеррористических операций стало важным направлением системы медицинского обеспечения. Современные методы и техники хирургической навигации позволяют эффективно и безопасно удалять осколки из мягких тканей. Актуальной задачей оказания помощи раненым остается как совершенствование лечебных мероприятий при инородных телах в мягких тканях в целом, так и выбор средства навигации при попытках удаления инородных тел.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения военнослужащих с осколочными ранениями путем учета спектра повреждений и применения интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел из мягких тканей на этапе специализированной хирургической помощи.

Материалы и методы. Данные 253 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко». Показания к удалению осколков включали размеры осколка более 7 мм, локализацию в зоне крупных сосудов и нервных стволов, развитие острого гнойного процесса. Пациенты были разделены на две группы. В I группу (контрольную) вошли 118 пациентов, операции которым выполнялись традиционным способом. Во II группу (опытную) вошли 135 пациентов, им операции проводились с использованием ультразвуковой визуализации. Методы исследования — ультразвуковой, рентгенологический, клинический, статистический.

Результаты. У 164 пациентов (64,8 %) ранения были изолированного характера, при котором осколки локализовались в одной анатомической области. У 89 пациентов (35,2 %) были сочетанные осколочные ранения. Из 118 пациентов I группы, которым операции выполнялись традиционным способом, 65 из них (55,1 %) они проводились под местной анестезией, 53 (44,9 %) — под наркозом. Пациентам II группы операции проводились только одним хирургом под местной анестезией. Длительность операции, травматичность вмешательства и частота раневых инфекционных осложнений были значительно меньше во II группе.

Заключение. Доля изолированных осколочных ранений составляет 64,8 %, сочетанных осколочных ранений — 35,2 %. Применение интраоперационного ультразвукового контроля позволяет значительно повысить эффективность хирургического лечения больных с осколочными ранениями: сократить травматичность и продолжительность операции, кровопотерю, частоту развития послеоперационных раневых инфекционных осложнений.

Ключевые слова: изолированные ранения; множественные ранения; раневые инфекционные осложнения; сочетанные ранения; удаление инородных тел мягких тканей; УЗИ мягких тканей; УЗИ-навигация.

Как цитировать

Дадаян А.Р., Протопопова Л.В. Оценка эффективности интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел из мягких тканей у военнослужащих с осколочными ранениями на этапе специализированной хирургической помощи // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 125–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

The effectiveness of intraoperative ultrasound control in removing foreign bodies of soft tissues in military personnel with fragmentation wounds at the stage of specialized surgical care

Arsen R. Dadayan^{1, 2}, Lyudmila V. Protopopova³¹ N.A. Semashko Central City Hospital;² Academy of Advanced Training and Professional Retraining, Rostov-on-Don, Russia;³ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The involvement of civilian medical institutions in medical care in military conflicts and counter-terrorism operations has become an important area of the medical support system. Modern methods of surgical navigation make possible minimal invasive, effective and safe removing foreign bodies from soft tissues. Clear understanding of injuries' character allows better planning of procedures.

AIM: Improving the results of treatment of military personnel with fragment wounds by taking into account the character of injury and the use of ultrasound control during removing soft tissue foreign bodies at the stage of specialized surgical care.

MATERIAL AND METHODS: Data from 253 case histories who were treated at the State Budgetary Institution RO "Central City Hospital named Semashko". Indications for the removal of fragments included the size of the fragment over 7 mm, localization near to large vessels and nerve trunks, and an acute purulent process. The patients were been randomized to two groups. Group I (control) included 118 patients in whom surgery was been performed in the traditional way. Group II (main) included 135 patients in whom procedures were performed with ultrasound navigation. The research methods are ultrasound, X-ray, clinical, and statistical.

RESULTS: In 164 patients (64.8%), the wounds were of an isolated nature, where fragments were localized in various anatomical areas. 89 patients (35.2%) had combined shrapnel wounds. Of the 118 patients in group I, in whom surgery was performed in the traditional way, 65 patients (55.1%) underwent surgery under local anesthesia, 53 (44.9%) — under general anesthesia (anesthesia is always general). In 135 patients of group II, operations were performed by only one surgeon under local anesthesia. The duration of surgery, surgery invasion and wound infections rate were significantly lower in group II.

CONCLUSION: The part of isolated fragment wounds is 64.8%, combined — 35.2%. The use of ultrasound navigation during surgery can significantly improve the effectiveness of surgical treatment of patients with fragmentation wounds: reduce the invasiveness and duration of surgery, blood loss, and the rate of wound infectious complications.

Keywords: isolated injuries; multiple wounds; combined injuries; removal of foreign bodies of soft tissues; Ultrasound of soft tissues; Ultrasound navigation; wound infectious complications.

To cite this article

Dadayan AR, Protopopova LV. The effectiveness of intraoperative ultrasound control in removing foreign bodies of soft tissues in military personnel with fragmentation wounds at the stage of specialized surgical care. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):125–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

Received: 07.11.2023

Accepted: 17.01.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

术中超声监测在专门外科护理阶段清除弹片伤军人软组织异物的有效性评价

Arsen R. Dadayan^{1, 2}, Lyudmila V. Protopopova³

¹ N.A. Semashko Central City Hospital;

² Academy of Advanced Training and Professional Retraining, Rostov-on-Don, Russia;

³ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

摘要

论证。在军事冲突和反恐行动中，让民用医疗机构参与援助已成为医疗保障体系的一个重要方向。现代手术导航方法和技术可以有效、安全地清除软组织中的碎片。为伤员提供护理的紧迫任务仍然是改善软组织异物的治疗措施，以及在试图取出异物时选择导航手段。

研究目的。在专业外科护理阶段，考虑到受伤范围，并在清除软组织异物时使用术中超声波控制，从而改善对受弹片伤军人的治疗效果。

材料和方法。数据来自 253 个在 N.A. Semashko Central City Hospital 接受治疗的患者病历。取出碎片的指征包括碎片大小超过 7 毫米、位于大血管和神经干区域以及出现急性化脓过程。患者被分为两组。第一组（对照组）包括 118 名按传统方法接受手术的患者。第二组（实验组）包括 135 名患者，采用超声可视技术进行手术。研究方法包括超声波、放射学、临床和统计学。

结果。在 164 名患者（64.8%）中，伤口是孤立的，碎片位于一个解剖区域。89 例（35.2%）合并弹片伤。在第一组 118 名以传统方式接受手术的患者中，有 65 人（55.1%）在局部麻醉下进行了手术，53 人（44.9%）在麻醉下进行了手术。第二组患者仅由一名外科医生在局部麻醉下进行手术。第二组患者的手术时间、创伤干预和伤口感染并发症的发生率明显更短。

结论。孤立性弹片伤的比例为 64.8%，合并弹片伤的比例为 35.2%。使用术中超声波控制可以显著提高弹片伤患者的手术治疗效率：减少创伤和手术时间、失血量、术后伤口感染并发症的发生率。

关键词：孤立伤口；多发伤口；伤口感染并发症；合并伤口；软组织异物取出；软组织超声；超声导航。

To cite this article

Dadayan AR, Protopopova LV. 术中超声监测在专门外科护理阶段清除弹片伤军人软组织异物的有效性评价. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):125–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar623074>

收到: 07.11.2023

接受: 17.01.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Привлечение гражданских медицинских учреждений к оказанию помощи в условиях военных конфликтов и в период контртеррористических операций стало немаловажным направлением системы медицинского обеспечения.

Однако их готовность к выполнению задач по предназначению в современных условиях проведения специальной военной операции определяется только накопленным опытом оказания медицинской помощи пациентам с травмами различной степени тяжести и локализации при отсутствии специального опыта и знаний о структуре санитарных потерь и вульнерологических особенностях современных военных конфликтов. Учет этих фактов является неотъемлемой частью организационно-плановых и лечебно-профилактических подготовительных мероприятий персонала гражданских учреждений. Особенности травм, ранений и поражений, а также тактика ведения таких пациентов требуют особых усилий от гражданских медицинских специалистов, направленных на достижение целей лечения, сохранения и укрепления здоровья [1].

Так, в вооруженных конфликтах последних десятилетий отмечается возрастание частоты осколочных ранений (ОР) с преобладающим повреждением конечностей и головы. Следствием этого являются повреждения мягких тканей (МТ), характеризующиеся обширностью и глубиной, а также неизбежным первичным бактериальным загрязнением, приводящим к развитию инфекционных осложнений [2].

Традиционное хирургическое удаление инородных тел (ИТ) у пациентов с ОР МТ является весьма инвазивным и технически сложным оперативным вмешательством, которое в ряде случаев сопряжено с риском развития серьезных послеоперационных осложнений. В этом случае особую значимость приобретают целенаправленные тактические подходы и современные методы хирургической техники и навигации, которые обеспечивают эффективное и безопасное удаление осколков из МТ с минимальной травматизацией окружающих анатомических структур [3, 4].

Учет всего вышеизложенного, в том числе структуры и характера ОР в современных военных конфликтах, а также применение современных методов диагностики и визуализации позволят не только своевременно реагировать на целый ряд чрезвычайно важных вопросов, касающихся улучшения качества и результатов лечения раненых, но и выявить и сформировать тенденции возможного их изменения в будущем, способствуя развитию системы оказания хирургической помощи на различных этапах медицинской эвакуации [5, 6].

Цель исследования — улучшение результатов лечения военнопленных с ОР путем учета спектра повреждений и применения интраоперационного ультразвукового контроля (УЗ контроля) при удалении ИТ МТ на этапе специализированной хирургической помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения характеристики повреждений, а также оценки эффективности использования интраоперационного УЗ контроля при удалении ИТ МТ у военнопленных с ОР проведен учет основных статистических данных, основанный на анализе 253 историй болезни военнопленных с боевыми хирургическими травмами и поражениями, которым медицинская помощь оказывалась на стационарном этапе специализированной хирургической помощи в ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» (г. Ростов-на-Дону).

Для удаления ИТ использовали стандартные хирургические инструменты (зубчатый прямой зажим Кохера, зажим типа «москит»). Визуализацию осуществляли при помощи УЗ диагностической медицинской системы «Рускан 60» (производитель НПО «Сканер», Россия) при помощи линейного высокочастотного датчика L12-3E, а также конвексного низкочастотного датчика C5-2. Всем больным при поступлении выполнялись рентгенограммы области повреждений, после чего выполнялось УЗИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как правило, в связи с многоэтапностью оказания медицинской помощи и сроками доставки раненых на этап специализированной медицинской помощи оперативные вмешательства выполнялись на 3–5-е сут после получения ранения. На момент госпитализации пациентам выполняли рентгенографию и УЗ сканирование области ранения. Все ИТ визуализировались как металлические осколки от разорвавшихся снарядов. У 164 (64,8 %) пациентов осколки локализовались в пределах одной анатомической области (рис. 1).

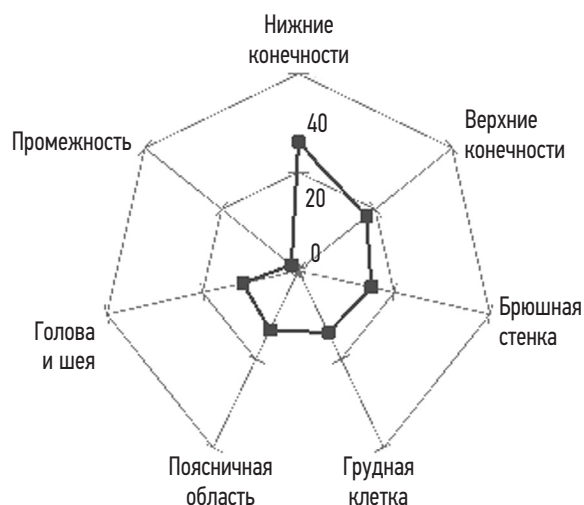


Рис. 1. Распределение изолированных ОР по локализации повреждений

Fig. 1. Distribution of isolated shrapnel wounds by damage localization



Рис. 2. Доля одиночных и множественных изолированных ОР
Fig. 2. The proportion of single and multiple isolated shrapnel wounds

Установлено, что из 164 пациентов с локализацией осколков в одной анатомической области у 43 (26,2 %) ИТ находились в МТ нижних конечностей, у 29 (17,7 %) — верхних конечностей, у 25 (15,2 %) — брюшной стенки, у 23 (14,0 %) — грудной клетки, у 22 (13,4 %) — поясничной области, у 19 (11,6 %) — головы и шеи, у 3 (1,8 %) — промежности.

При этом у 78 (47,6 %) пациентов имелся одиночный осколок, у 49 (29,9 %) определялось 2–3 осколка и у 37 (22,6 %) выявляли наличие множественных ИТ — до 15 осколков (рис. 2).

У 89 (35,2 %) пациентов отмечали наличие ИТ в нескольких анатомических областях: нижние конечности, включая ягодицу, верхние конечности, голова и шея, грудная стенка, брюшная стенка, поясничная область, промежность (рис. 3).

Размеры ИТ варьировали от 1 мм до 2 см.

Из 89 пациентов с сочетанными ОР у 35 (39,3 %) ИТ локализовались в МТ нижних и верхних конечностей, а также брюшной стенки, у 18 (20,2 %) — нижних и верхних конечностей, грудной клетки, шеи и головы, у 14 (15,7 %) — грудной клетки, поясничной области и шеи, у 13 (14,6 %) — нижних конечностей, включая ягодицы, поясничной области и головы, у 9 (10,1 %) — грудной клетки, головы и шеи. При этом у каждого пациента выявляли в МТ от 20 до 50 ИТ различных размеров.

Следующим этапом являлось формирование основных показаний к удалению ИТ: размеры осколка более 7 мм, локализация ИТ в зоне крупных сосудов и нервных стволов, развитие острого гнойного процесса в области раневого канала.

Одним из оптимальных вариантов лечения военнослужащих с осколочными ранениями является применение методов интервенционной радиологии, в частности удаление ИТ МТ под УЗ контролем. При этом выполнение хирургической процедуры под УЗ контролем имеет определенные преимущества перед использованием с такой же целью рентгеновской флюороскопии, которая не позволяет в должной мере визуализировать хирургический

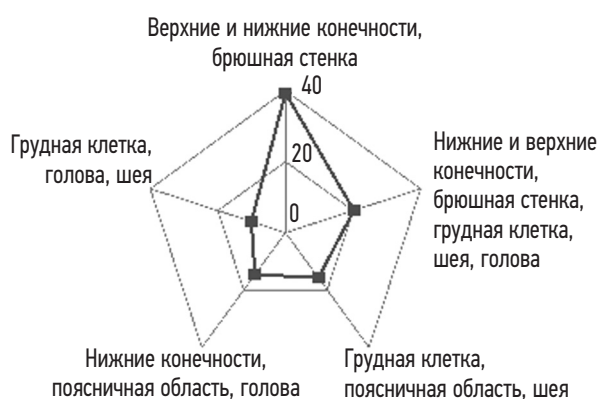


Рис. 3. Распределение сочетанных ОР по локализации повреждений
Fig. 3. Distribution of combined shrapnel wounds by damage localization

инструментарий вблизи сосудисто-нервных пучков, что существенно повышает риск их повреждения.

Так, все пациенты были разделены на две группы. В I группу (контрольную) входили 118 пациентов, у которых ИТ удаляли традиционным способом. Во II группу (опытную) были включены 135 пациентов, у которых ИТ удаляли из МТ с применением постоянной интраоперационной УЗ визуализации.

Нами проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов в исследуемых группах и установлено, что в I группе оперативное вмешательство у 65 (55,1 %) пациентов выполнялось под местной анестезией и у 53 (44,9 %) — под наркозом. При этом, как правило, в операции участвовали не менее двух хирургов. В зависимости от локализации ИТ в МТ для их удаления выполняли оперативные доступы длиной от 10 до 30 см ($M \pm m 18,7 \pm 6,5$ см) (рис. 4, 5).

Время оперативного вмешательства варьировало от 40 мин до 5 ч ($M \pm m 2,3 \pm 0,6$ ч). В ходе него удавалось удалить не более 2 ИТ (осколков). В 36 (30,5 %) случаях не удавалось визуализировать и удалить ИТ, оперативное вмешательство завершалось дренированием операционной раны.

В I группе у 17 (14,4 %) пациентов развились послеоперационные раневые инфекционные осложнения, которые потребовали дополнительного лечения. Сроки пребывания в стационаре пациентов I группы после операции варьировали от 7 до 14 сут ($M \pm m 10,8 \pm 2,5$ сут).

Во II группе у всех пациентов оперативное вмешательство выполнялось под местной анестезией. При этом в операции участвовал только один хирург вместе с операционной сестрой. После УЗ визуализации ИТ в МТ (рис. 6) его удаляли одним из двух способов. Первый способ — через раневой канал, второй — через отдельный минимальный разрез по кратчайшей траектории. Второй способ использовали, когда ИТ находилось на достаточно большом расстоянии от входного отверстия раневого канала на кожном покрове (рис. 7). При этом размеры операционного дополнительного доступа, как



Рис. 4. Традиционный доступ по задней поверхности левого предплечья

Fig. 4. Traditional access on the back of the left forearm



Рис. 5. Традиционный доступ по передней поверхности правого плеча

Fig. 5. Traditional access on the front surface of the right shoulder

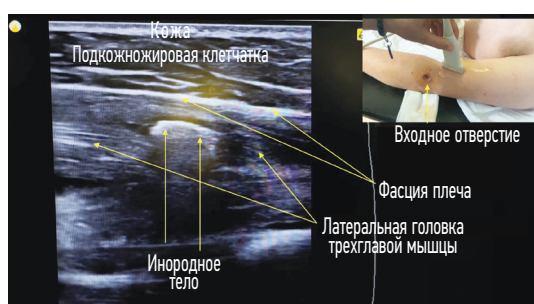


Рис. 6. УЗ визуализация инородного тела в мышцах плеча

Fig. 6. Ultrasound imaging of a foreign body in the shoulder muscles

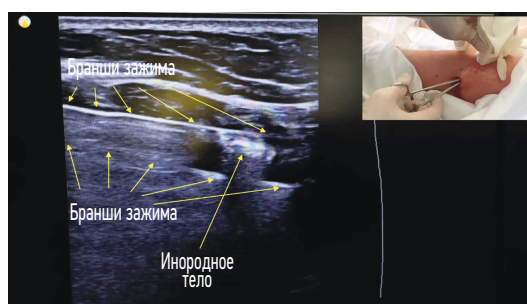


Рис. 7. Ультразвуковая визуализация браншей зажима с инородным телом

Fig. 7. Ultrasonic visualization of the clamp branches with a foreign body



Рис. 8. Размер операционного доступа, сопоставимый с диаметром извлекаемого инородного тела

Fig. 8. The size of the surgical access is comparable to the diameter of the extracted foreign body

правило, были сопоставимы с диаметром извлекаемого ИТ и варьировали от 5 до 15 мм ($M \pm m 8,2 \pm 1,4$ мм) (рис. 8). В процессе оперативного вмешательства удавалось убрать все визуализируемые осколки. Как правило, во время операции удаляли 3–4 осколка (максимально — до 10). Время оперативного вмешательства во II группе колебалось от 3 до 35 мин ($M \pm m 18,5 \pm 4,3$ мин).

У пациентов II группы послеоперационных раневых инфекционных осложнений не отмечали. Все оперированные в этой группе были выписаны в удовлетворительном состоянии на 3-и сут после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ выявил очевидные преимущества применения интраоперационного УЗ контроля при удалении ИТ у пациентов с ОР по сравнению с традиционным оперативным вмешательством. Интраоперационное УЗ сканирование в постоянном режиме позволяет точно определить форму, размеры, структуру и локализацию ИТ в МТ, его взаимоотношения с окружающими анатомическими структурами (сосудами, нервными стволами, сухожилиями). Это дает возможность определить наиболее оптимальный операционный доступ для удаления ИТ,

полностью визуально контролировать выполнение закрытых манипуляций хирургическими инструментами в ране, что практически исключает риск повреждения анатомически важных структур. При этом во всех случаях удается выполнить оперативное вмешательство под местным обезболиванием и максимально минимизировать операционную травму за счет уменьшения размера хирургического доступа и значительного сокращения времени проведения операции. Все это позволяет добиться желаемого хирургического результата (удаления ИТ), избежать развития послеоперационных раневых осложнений и значительно сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

При использовании традиционного хирургического способа не удается визуализировать и удалить ИТ из МТ практически в трети случаев, несмотря на значительное расширение операционного доступа. Особенно сложно выполнить удаление осколков из крупных мышечных массивов (ягодицы, бедро, брюшная стенка, поясничная область), а также вблизи расположения крупных сосудов и нервных стволов. Кроме того, дополнительные сложности возникают в связи со смещением и ИТ в МТ при введении раствора новокаина в ходе проведения местной инфильтрационной анестезии. При этом почти в 45 % случаев приходится отказываться от проведения оперативного вмешательства под местным обезболиванием и прибегать к наркозу. Высокая травматичность и большая продолжительность оперативного вмешательства у пациентов контрольной группы в значительной мере предопределили развитие у них достаточно большого числа послеоперационных раневых инфекционных осложнений, что сопровождалось увеличением почти в три раза сроков пребывания их в стационаре по сравнению с пациентами опытной группы.

ВЫВОДЫ

За время наблюдения в контингенте раненых, находившихся на стационарном лечении в городской больнице, доля пациентов с изолированными ОР ранениями составляла 64,8 %, сочетанных ОР — 35,2 %. Основная доля изолированных и сочетанных повреждений приходится на ранения верхних и нижних конечностей, брюшной стенки, головы и шеи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солосин В.В., Кузьмин С.А., Вяльцин С.В., Григорьева Л.К. Организация оказания первой помощи раненым военнослужащим в зоне вооруженного конфликта // Медицина катастроф. 2023. № 3. С. 53–56. EDN: NMBVNI doi: 10.33266/2070-1004-2023-3
2. Куницкий Ю.Л., Гринцов А.Г., Харьковский В.А., и др. Особенности боевой травмы во время локального вооруженного конфликта в Донбассе // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019. Т. 4, № 3. С. 47–50. EDN: TTJBDE

Применение интраоперационного УЗ контроля при удалении ИТ МТ у пациентов с ОР позволяет значительно повысить эффективность хирургического лечения. Его положительный результат в этом случае достигается прежде всего за счет постоянной и четкой УЗ визуализации удаляемого объекта, анатомических структур и рабочих инструментов хирурга в ходе оперативного вмешательства, оптимизации хирургического доступа и оперативного приема, что значительно уменьшает степень травматизма вмешательства и время его выполнения.

Интраоперационный УЗ контроль позволяет избежать развития послеоперационных раневых инфекционных осложнений, что существенно сокращает сроки госпитализации пациентов с ОР и способствует их более быстрой реабилитации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов. А.Р. Дадаян — концепция и дизайн, анализ и интерпретация данных, выполнение оперативных вмешательств и послеоперационное лечение больных, подготовка рукописи и окончательное одобрение. Л.В. Протопопова — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, выполнение оперативных вмешательств и послеоперационное лечение больных, подготовка рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарность. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам хирургических отделений № 1 и 2 ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» в городе Ростове-на-Дону, в частности заведующему хирургическим отделением канд. мед. наук, доценту Р.Ш. Тенчуруну, а также А.В. Маракулину, Р.А. Абдуллагаджиеву, В.А. Суярко, А.Л. Хатламаджияну, В.А. Есауленко, А.В. Гохиной, за помощь в лечебном процессе данной категории больных.

3. Момот Н.В., Плахотников И.А., Малинин Ю.Ю., и др. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с огнестрельно-осколочными ранениями мягких тканей во время боевых действий в Донецкой народной Республике // Медико-социальные проблемы семьи. 2017. Т. 22, № 2. С. 80–84. EDN: XZCRBR
4. Зубов А.Д., Шаталов А.Д., Вегнер Д.В., и др. Ультразвуковая диагностика инородных тел у пострадавших с сочетанной травмой груди и живота // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021. Т. 6, № 2. С. 73–83. EDN: OZAQIO

5. Лютов В.В., Войновский А.Е., Рагузин Е.В., и др. Опыт работы военного клинического госпиталя по оказанию специализированной медицинской помощи пострадавшим с автодорожной травмой // Медицина катастроф. 2013. № 2 (82). С. 8–11. EDN: QCRPJZ

6. Войновский А.Е., Махновский А.И., Рагузин Е.В., и др. Совершенствование медико-статистического учета боевых санитарных потерь // Медицинский вестник МВД. 2013. № 2 (63). С. 5–8. EDN: PWKPLL

REFERENCES

1. Solosin VV, Kuzmin SA, Vyaltzin SV, Grigor'eva LK. Organization of first aid to wounded servicemen in the zone of armed conflict. *Disaster Medicine*. 2023;(3):53–56. (In Russ.) EDN: NMBBHI doi: 10.33266/2070-1004-2023-3

2. Kunitskiy YuL, Grintsov AG, Khar'kovskiy VA, et al. Features of battle trauma during the local armed conflict in Donbas. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2019;4(3):47–50. (In Russ.) EDN: TTJBDE

3. Momot NV, Plakhotnikov IA, Malinin YuYu, et al. Analysis of the results of surgical treatment of patients with burnsharch wounds of soft tissue during combat in the Donetsk people's republic. *Medical and social problems of family*. 2017;22(2):80–84. (In Russ.) EDN: XZCRBR

4. Zubov AD, Shatalov AD, Vegner DV, et al. Ultrasound diagnosis of foreign objects in injured patients with combined thorax/ abdomen traumas. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2021;6(2):73–83. (In Russ.) EDN: OZAQIO

5. Lyutov VV, Voynovsky AE, Raguzin EV, et al. Experience of activity of military clinical hospital in delivery of specialized medical care to road traffic accident victims. *Disaster Medicine*. 2013;2(82):8–11. (In Russ.) EDN: QCRPJZ

6. Voynovsky AE, Makhnovskiy AI, Raguzin EV, et al. Improvement of medical statistical recording of military medical losses. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2013;2(63):5–8. (In Russ.) EDN: PWKPLL

ОБ АВТОРАХ

Арсен Рудольфович Дадаян, врач-УЗД, врач-хирург высшей квалификационной категории; ORCID: 0000-0002-1766-305X; eLibrary SPIN: 4849-3057; e-mail: doctordadayan@gmail.com

***Людмила Владимировна Протопопова**; адрес: 119435, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, дом 11, строение 2, ORCID: 0009-0009-4244-1246; e-mail: Vvl.prot@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Arsen R. Dadayan, MD, Ultrasound specialist, surgeon of the highest qualification category; ORCID: 0000-0002-1766-305X; eLibrary SPIN: 4849-3057; e-mail: doctordadayan@gmail.com

***Lyudmila V. Protopopova**; address: 11, bld. 2, Rossolimo str., Moscow, Russia, 119435; ORCID: 0009-0009-4244-1246; e-mail: Vvl.prot@yandex.ru

УДК 616.314:614.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

Особенности стоматологического статуса специалистов-операторов подводных технических средств морской техники

Д.К. Шуленин, А.В. Потоцкая, В.А. Железняк, С.А. Парфенов, Г.Г. Кутелев,
К.С. Шуленин, В.С. Иванов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Характерной особенностью профессиональной деятельности специалистов Военно-морского флота является систематическое воздействие на организм комплекса специфических неблагоприятных факторов операторского труда и обитаемости корабля, которые создают предпосылки к формированию не только соматической, но и стоматологической патологии.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа стоматологического статуса специалистов-операторов подводных технических средств морской техники и офицеров Санкт-Петербургского гарнизона.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование зубной формулы 66 военнослужащих по контракту. Основную группу составили 37 операторов подводных технических средств в возрасте 32–56 лет, средний возраст $44,7 \pm 5,7$ лет. В группу сравнения вошли 29 офицеров Санкт-Петербургского гарнизона в возрасте 39–52 лет, средний возраст $46,3 \pm 3,2$ лет. Стоматологический статус оценивали по значению коэффициента интенсивности кариозного процесса, а уровень стоматологической помощи — по общепринятой формуле П.А. Леуса.

Результаты. Установлено, что стоматологический статус операторов подводных технических средств отличается достоверно меньшим количеством кариозных и удаленных зубов, а коэффициент интенсивности кариозного процесса хоть и не имел статистических различий, но был меньше (10 усл. ед.), чем в группе сравнения (11 усл. ед.). Эти особенности нашли закономерное отражение и в достоверных различиях показателя уровня стоматологической помощи. В группе операторов подводных технических средств он составил $92,4 \pm 14,1$ %, а в группе офицеров Санкт-Петербургского гарнизона — $57,1 \pm 18,4$ %. Отличий исследуемых показателей при разделении пациентов на подгруппы по возрасту (молодой, средний) не выявили.

Заключение. Несмотря на особые условия профессиональной деятельности, стоматологический статус и показатель стоматологической помощи у операторов подводных технических средств оказался лучше, чем у офицеров Санкт-Петербургского гарнизона. Это можно объяснить не только более высоким уровнем лечебно-профилактической стоматологической помощи, но и лучшей мотивацией операторов подводных технических средств к поддержанию стоматологического здоровья в связи с длительными автономными походами.

Ключевые слова: военная медицина; морская медицина; стоматология; подводники; подводные технические средства; специалисты-операторы; стоматологический статус; кариес.

Как цитировать

Шуленин Д.К., Потоцкая А.В., Железняк В.А., Парфенов С.А., Кутелев Г.Г., Шуленин К.С., Иванов В.С. Особенности стоматологического статуса специалистов-операторов подводных технических средств морской техники // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 133–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

Features of the dental status of specialists-operators of underwater technical means of marine equipment

Dmitriy K. Shulenin, Alina V. Pototskaya, Vladimir A. Zheleznyak, Sergey A. Parfenov, Gennadiy G. Kutelev, Konstantin S. Shulenin, Valeriy S. Ivanov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Conduct a comparative analysis of the dental status of specialists-operators of underwater technical equipment and military personnel of the St. Petersburg garrison.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study of the dental formula of 66 contract servicemen was conducted. The main group consisted of 37 operators of underwater technical equipment aged 32 to 56 years, with average age of $44,7 \pm 5,7$ years. The comparison group included 29 officers of the St. Petersburg garrison aged 39 to 52 years, with average age of $46,3 \pm 3,2$ years. Dental status was assessed by the value of the intensity coefficient of carious process, and the level of dental care according to the generally accepted formula of P.A. Leus.

RESULTS OF THE STUDY: It was found that the dental status of underwater equipment operators differs significantly in the number of decayed and extracted teeth, and although their coefficient of intensity of the carious process did not have statistical differences, it was significantly less (10 units) than in the comparison group (11 units). These features were naturally reflected in the reliable differences in the indicator of the level of dental care. In the group of operators of underwater technical means, it amounted to $92,4 \pm 14,1\%$, and in the group of officers of the St. Petersburg garrison — $57,1 \pm 18,4\%$. There were no significant differences in the study parameters when patients were divided into subgroups by age (young, medium).

CONCLUSION: Despite the peculiarities of professional activity, the dental status and the level of dental care for underwater equipment operators are better than for officers of the St. Petersburg garrison. This can be explained not only by the higher level of medical and preventive dental care for these servicemen, but also by the better motivation to maintain dental health in connection with long autonomous trips.

Keywords: military medicine; marine medicine; dentistry; submariners; underwater technical equipment; specialist operators; dental status; tooth decay.

To cite this article

Shulenin DK, Pototskaya AV, Zheleznyak VA, Parfenov SA, Kutelev GG, Shulenin KS, Ivanov VS. Features of the dental status of specialists-operators of underwater technical means of marine equipment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):133–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

Received: 01.04.2024

Accepted: 30.04.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

海洋设备水下技术设备专业操作人员牙齿状况的特点

Dmitriy K. Shulenin, Alina V. Pototskaya, Vladimir A. Zheleznyak, Sergey A. Parfenov,
Gennadiy G. Kutelev, Konstantin S. Shulenin, Valeriy S. Ivanov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

论证。海军专家专业活动的一个特点是操作员工作和船舶宜居性的一系列特定不利因素对机体的系统影响，这些不利因素不仅为躯体病变的形成创造了先决条件，也为牙齿病变的形成创造了先决条件。研究的目的是对水下海洋设备技术手段专业操作人员和圣彼得堡卫戍部队军官的牙齿状况进行比较分析。

材料和方法。对 66 名合同军人的牙齿成分进行了回顾性研究。主要群体包括 37 名水下技术设备操作员，年龄在 32–56 岁之间，平均年龄为 44.7 ± 5.7 岁。对照组包括 29 名圣彼得堡驻军军官，年龄在 39–52 岁之间，平均年龄为 46.3 ± 3.2 岁。根据龋齿过程强度系数的值评估牙齿状况，牙齿护理水平则通过 P. A. Leus 的公认公式进行评估。

结果。研究发现，水下技术设备操作员的牙齿状况以龋齿和拔牙数量明显较少而著称。龋坏过程强度系数虽然没有统计学差异，但（10 个单位）低于对比组（11 个单位）。这些特征自然地反映在牙科护理水平指标的可靠差异中。在潜艇操作员群体中，该指标为 $92.4\% \pm 14.1\%$ ，而在圣彼得堡卫戍部队军官群体中，该指标为 $57.1\% \pm 18.4\%$ 。将患者按年龄（青年、中年）划分为不同分组时，研究指标没有发现差异。

结论。尽管职业活动条件特殊，但水下技术设备操作员的牙齿状况和牙齿保健指数仍优于圣彼得堡卫戍部队军官。这不仅是因为水下设备操作员的牙齿治疗和预防水平较高，还可以归因于水下技术设备操作员在长时间自主航行中保持牙齿健康的更好动力。

关键词：军事医学；海洋医学；牙科；潜水员；水下技术手段；专业操作人员；牙科状况；龋齿。

To cite this article

Shulenin DK, Pototskaya AV, Zheleznyak VA, Parfenov SA, Kutelev GG, Shulenin KS, Ivanov VS. 海洋设备水下技术设备专业操作人员牙齿状况的特点. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):133–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar629821>

收到: 01.04.2024

接受: 30.04.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изменения организма человека при воздействии различных неблагоприятных профессиональных факторов до настоящего времени предмет многочисленных фундаментальных и прикладных медико-биологических исследований [1]. Характерной особенностью профессиональной деятельности специалистов Военно-морского флота (ВМФ) является систематическое воздействие на организм комплекса специфических неблагоприятных факторов операторского труда и обитаемости корабля. К ним относятся шум, вибрация, качка, особенности питания и водоснабжения, длительное воздействие низких и высоких температур воздуха, резких изменений атмосферного давления и аэродинамических ударов, инсоляции, стресса и выраженных физических нагрузок наряду с гипокинезией [2].

Длительное пребывание подводников в замкнутых условиях объекта военной техники создает близкие к экстремальным и экстремальные условия, в которых морякам приходится осуществлять свою деятельность [3]. При этом основной характер профессиональной деятельности подводников — операторский. Он относится к категории наиболее тяжелых и сопряжен с высокой удельной массой логических и автоматических операций, а также с высоким уровнем ответственности, что имеет большую «физиологическую стоимость» [4–6]. Все это создает предпосылки к формированию не только соматической, но и стоматологической патологии. Кроме того, на состояние здоровья зубов негативно влияют и особые климатогеографические условия мест базирования сил ВМФ [7].

Углубленный анализ стоматологической заболеваемости в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ) показал высокую распространенность и интенсивность кариеса зубов и болезней пародонта у военнослужащих ВМФ. Отчетливо прослеживается прямая зависимость между интенсивностью кариеса и длительностью военной службы, особенно у подводников [8]. Данный феномен связан не только с системным действием неблагоприятных профессиональных факторов, но и с неудовлетворительной гигиеной полости рта, которая рассматривается сегодня в качестве ведущего фактора развития дезадаптационных процессов в жевательном аппарате военнослужащих [2, 9]. В то же время анализ состояния здоровья специалистов ВМФ по XI классу Международной классификации болезней часто проходит без группы «Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей» [10]. Тем не менее первичная заболеваемость осложненным кариесом у подводников может достигать 9,2 % [3]. Но если в пункте базирования кораблей и судов ВМФ эта проблема вполне решаема, то в условиях длительных морских походов лечение зубов в подводных технических средствах весьма затруднительно.

Таким образом, распространенность и структура стоматологической патологии специалистов ВМФ требует дополнительно просчитывать риски и оптимизировать

лечебно-профилактические мероприятия. Сохранение здоровья операторов подводных технических средств и обеспечение высокого уровня их профессиональной надежности — важнейшая задача современной военно-морской медицины. Однако для правильного планирования и организации лечения и профилактики заболеваний полости рта нужны достоверные сведения о стоматологическом статусе этих специалистов.

Цель исследования — изучить особенности стоматологического статуса и распространенность кариеса у операторов подводных технических средств ВМФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Проведена оценка стоматологического статуса 66 офицеров, проходящих военную службу по контракту, путем осмотра полости рта и рентгенологического обследования (всем обследованным проводилась ортопантомография). Основную группу составили 37 операторов подводных технических средств ВМФ в возрасте 32–56 лет, средний возраст $44,7 \pm 5,7$ лет. В группу сравнения вошли 29 офицеров военных высших учебных заведений (вуз) Санкт-Петербургского гарнизона в возрасте 39–52 лет, средний возраст которых составил $46,3 \pm 3,2$ лет. Сформированные группы однородны по возрасту и соматическому статусу. Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, обработку персональных данных и участие в исследовании.

Стоматологический статус оценивали по данным зубной формулы, где:

- К — количество временных и постоянных зубов с кариесом, в том числе и с начальными формами;
- П — количество временных и постоянных запломбированных зубов;
- У — количество временных и постоянных зубов, удаленных вследствие осложненного кариеса;
- А — зуб удален и не восстановлен протезом.

Средние показатели частоты К, П и У в исследуемых выборках рассчитывались с учетом всех лиц каждой группы. Индекс интенсивности кариозного процесса (КПУ) определяли по сумме $K + P + U$. Используя полученные индивидуальные значения индекса КПУ, рассчитывали средний показатель интенсивности кариеса в обеих группах обследуемых. Помимо этого, по общепринятой формуле рассчитывали показатель уровня стоматологической помощи (УСП): $УСП = 100 \% - (K + A) / КПУ \times 100 \%$. Ее эффективность оценивали по международным критериям: $<10 \%$ — низкий уровень; $10–49 \%$ — недостаточный уровень; $50–74 \%$ — удовлетворительный уровень; $\geq 75 \%$ — хороший уровень [11].

Статистическая обработка результатов осуществлялась на основе созданной электронной базы данных с помощью пакетов прикладных программ Statistica 12

(StatSoft, США). Проверка распределения количественных данных проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении для описания количественных признаков использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD), а для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения — медиану и межквартильный размах Me [Q_1 – Q_3]. Сравнения средних значений в двух независимых группах проводили, используя критерий Манна–Уитни вне зависимости от характера распределения данных. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с относительно небольшим объемом выборки и тем, что изучаемые количественные признаки не всегда подчинялись закону нормального распределения, итоговые показатели здоровья зубов представлены в виде медианы и межквартильного размаха (см. таблицу). Установлено, что стоматологический статус операторов подводных технических средств ВМФ имеет существенные особенности. У этих пациентов число кариозных, утраченных и незамещенных зубов оказалось достоверно меньше, чем в группе сравнения. Отличий исследуемых показателей при разделении пациентов на подгруппы по возрасту (молодой, средний) выявлено не было. При этом величина индекса КПУ в выделенных группах хоть и не имела статистических различий, но отчетливо указывала на высокую интенсивность развития кариеса, повышенный риск одонтогенных инфекций и связанных с этим заболеваний (норма КПУ < 10 усл. ед. [12]).

Отметим, что в нашем исследовании величина индекса КПУ в основной группе оказалась выше среднего значения, полученного у членов экипажа атомной подводной лодки (АПЛ) Северного флота. При этом число кариозных и утраченных зубов у операторов подводных технических средств ВМФ было значительно меньше. Так, у подводников Северного флота средний показатель КПУ равнялся 8,9 усл. ед., а среднее количество К, П и У — 2,3, 6,8 и 2,3 соответственно [7]. При этом на Черноморском флоте у военнослужащих по контракту в возрасте 28–40 лет

величина КПУ была еще выше — $13,3 \pm 2,1$ усл. ед. [2]. В то же время среди моряков Тихоокеанского флота, поступающих на военную службу по контракту и проходящих военно-врачебную экспертизу для определения годности к военной службе в плавсоставе на подводных лодках, составил только $6,3 \pm 4,1$ усл. ед. [13]. Более высоким уровнем КПУ характеризуются водолазы, чья профессиональная деятельность связана с работой в условиях повышенного давления (гипербарии). По данным А.В. Потоцкой и соавт., средняя величина КПУ у этих специалистов ВМФ может достигать 11,4 усл. ед. [8].

Эти особенности нашли закономерное отражение в достоверных ($p = 0,001$) различиях показателей УСП и оценки эффективности стоматологической помощи. У операторов глубоководных технических средств ВМФ уровень стоматологической помощи можно оценить как хороший ($92,4 \pm 14,1$ %), а у офицеров Санкт-Петербургского гарнизона — как удовлетворительный ($57,1 \pm 18,5$ %) (см. рисунок).

Полученные показатели УСП еще раз подчеркивают, что здоровье пациентов основной группы находится под особым контролем со стороны медицинской службы и командования ВМФ. Для сравнения, при обследовании экипажа АПЛ Северного флота было установлено, что УСП у офицеров равнялся 75,1 %, а в целом у всего экипажа — 74,2 % [7].

Таким образом, результаты проведенного исследования вполне согласуются с данными научной литературы об интенсивности кариеса и нуждаемости в санации полости рта среди военнослужащих, подчеркивая актуальность стоматологической помощи для ВС РФ [14]. Для изменения сложившейся ситуации требуется комплексный подход, направленный как на профилактику стоматологических заболеваний, так и на организацию своевременной санации полости рта, что позволит не только улучшить стоматологическое здоровье, но и снизить расходы на лечение [15]. Ведь уже при постановке на воинский учет учащихся мужского пола в возрасте 16–17 лет средний уровень КПУ составил 5,93 усл. ед., а его значение более 9 наблюдалось у 17 % обследованных лиц [16]. Важным фактором является то, что многие военнослужащие отдельных специальностей имеют недостаточный уровень медицинских знаний и навыков индивидуальной гигиены полости рта (включая знания о предметах и средствах

Таблица. Отдельные показатели здоровья зубов у специалистов-операторов подводных технических средств (Me [Q_1 – Q_3])

Table. Individual indicators of dental health of specialists-operators of underwater equipment (Me [Q_1 – Q_3])

Показатель	Основная группа ($n = 37$)	Группа сравнения ($n = 29$)	p
Кариес, шт.	0 [0; 1]	1 [0; 4]	0,001
Пломбировано, шт.	8 [5; 11]	6 [3; 9]	0,14
Утрачено, шт.	0 [0; 1]	3 [1; 7]	0,005
Коронки, шт.	0 [0; 3]	1 [0; 4]	0,95
Незамещенные, шт.	0 [0; 1]	3 [1; 7]	0,002
КПУ, в усл. ед.	10 [6; 11]	11 [7; 16]	0,08

индивидуальной гигиены полости рта), а также низкую комплаентность и мотивированность к лечению и поддержанию стоматологического здоровья [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что высокие требования к стоматологическому здоровью и регулярные профилактические осмотры операторов подводных технических средств ВМФ позволяют мотивировать военнослужащих как к своевременному лечению и протезированию зубов, так и к выполнению рекомендуемых профилактических мероприятий, направленных на предупреждение стоматологической патологии. В связи с этим представляется важным более интенсивное информирование всех военнослужащих РФ о профилактике кариеса и заболеваний пародонта, а также повышение их мотивации к применению современных лечебно-профилактических зубных паст с содержанием растительных противовоспалительных компонентов и фтора [2]. Полученные результаты доказывают, что высокая мотивация к поддержанию стоматологического здоровья, регулярные профилактические осмотры и своевременное лечение кариеса и его осложнений позволяют снизить показатель удаленных зубов, значительно уменьшить вероятность возникновения гнойно-воспалительных осложнений, несмотря на присутствие ряда неблагоприятных профессиональных факторов. Необходимо стремиться к уровню показателя стоматологической помощи $92,4 \pm 14,1\%$, как у операторов подводных технических средств ВМФ, для всех военнослужащих ВС РФ. При этом отметим: показатели основных стоматологических заболеваний разнятся в различных возрастных и профессиональных выборках, что, возможно, потребует в дальнейшем не только более детального изучения стоматологического статуса специалистов ВМФ, но и подбора для них наиболее эффективных методов профилактики и лечения стоматологической патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меджидова Х.М., Нимаев Ж.Ж., Перервенко О.В., и др. Функциональное состояние иммунной системы военнослужащих в первый год пребывания на Камчатке // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018. Т. 73, № 1. С. 25–28. doi: 10.5281/zenodo.1194885
2. Никитенко В.В., Гребнев Г.А., Ковалевский А.М., и др. Распространенность заболеваний полости рта среди военных моряков Черноморского флота Российской Федерации // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 5. С. 719–722. EDN: ZGSBAT doi: 10.17750/KMJ2017-719
3. Мызников И.Л., Бурцев Н.Н., Бондаренко Н.В., и др. Заболеваемость моряков из состава экипажей подводной лодки в длительных морских походах // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49, № 4. С. 42–46.
4. Ханкевич Ю.Р., Сапожников К.В., Черкашин Д.В., и др. Оценка эффективности мероприятий внутрипоходовой кор-

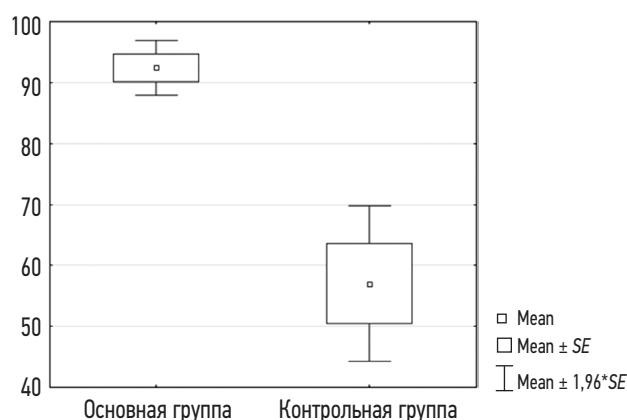


Рисунок. Различия показателей уровня эффективности стоматологической помощи в исследуемых группах военнослужащих (в %)

Figure. Effectiveness of dental care in the studied groups of servicemen (in %)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов: Д.К. Шуленин — обзор литературы, сбор и анализ полученных данных, выводы, подготовка текста рукописи; А.В. Потоцкая — разработка концепции и плана исследования, выводы; В.А. Железняк — анализ полученных данных, подготовка текста рукописи; С.А. Парфенов — обзор литературы, анализ полученных данных, подготовка текста рукописи; Г.Г. Кутелев — анализ полученных данных, выводы; К.С. Шуленин — разработка концепции и плана исследования, выводы, подготовка текста рукописи; В.С. Иванов — сбор и анализ полученных данных, подготовка текста рукописи.

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

рекции функционального состояния сердечно-сосудистой системы операторов глубоководных технических средств // Морская медицина. 2021. Т. 7, № 3. С. 20–31. EDN: WFOUCA doi: 10.22328/2413-5747-2021-7-2-20-31

5. Ханкевич Ю.Р., Сапожников К.В., Седов А.В., и др. Оценка эффективности мероприятий по поддержанию функционального состояния военно-морских специалистов в ходе решения экипажем задач в море по состоянию функций центральной нервной системы // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2016. № 1. С. 171–177. EDN: VODJHP

6. Ханкевич Ю.Р., Сапожников К.В., Парфенов С.А., и др. Оценка эффективности гипоксических тренировок в качестве психофизиологической подготовки подводников // Морская медицина. 2016. Т. 2, № 1. С. 57–63. EDN: UCLQAV

7. Мызников И.Л., Хамидуллина А.Я., Перминов Д.Г. и др. Состояние здоровья зубов у подводников в условиях Кольского Заполярья // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018. Т. 73, № 1. С. 28–34. doi: 10.5281/zenodo.1194889
8. Потоцкая А.В., Кривонос А.С., Поликарпочкин А.Н., и др. Влияние повышенного давления газовой среды на микроциркуляцию зубов // *Врач*. 2023. Т. 34, № 3. С. 66–69. EDN: IAHAED doi: 10.29296/25877305-2023-03-14
9. Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфёнов Ю.А., и др. Разработка алгоритма оценки тяжести хронического генерализованного пародонтита у пациентов коморбидной патологией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016. Т. 8, № 2. С. 44–53.
10. Мызников И.Л., Полищук Ю.С. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у водолазов, проходящих службу в Кольском заполярье // *Гигиена и санитария*. 2014. № 4. С. 61–66.
11. Kaskova L.F., Sadovski M.O. Age features of deciduous teeth caries parameters in 3–6 years old aged children // *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, N2. P. 357–361. doi: 10.36740/WLek202202105
12. Казеко Л.А., Тарасенко О.А. Методы прогнозирования кариеса зубов: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021. 36 с.

REFERENCES

1. Medzhydova KhM, Nimaev ZhZh, Perervenko OV, et al. Functional condition of immune system in the first year of stay on Kamchatka. *Health. Medical ecology. Science*. 2018;73(1):25–28. (In Russ.) doi: 10.5281/zenodo.1194885
2. Nikitenko VV, Grebnev GA, Kovalevskiy AM, et al. Oral diseases prevalence among mariners of the black sea fleet of the Russian Federation. *Kazan medical journal*. 2017;98(5):719–722. (In Russ.) EDN: ZGSBAT doi: 10.17750/KMJ2017-719
3. Myznikov IL, Burtsev NN, Bondarenko NV, et al. Morbidity among sailors on submarine crews during long sea voyages. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2015;49(4):42–46. (In Russ.)
4. Hankevich YuR, Sapozhnikov KV, Cherkashin DV, et al. Estimation of the efficiency of measures of correction of the functional state of the cardiovascular system of operators of deep water technical means during the course of the voyage. *Morskaya medicina*. 2021;7(3):20–31. (In Russ.) EDN: WFOUCA doi: 10/22328/2413-5747-2021-7-2-20-31
5. Khankevich YuR, Sapozhnikov KV, Sedov AV, et al. Efficiency assessment actions for maintenance of functional state of naval experts during the crew task performing at sea and the functions of the central nervous system. *Aktual'nye problemy fizicheskoy i special'noy podgotovki silovyykh struktur*. 2016;(1):171–177. (In Russ.) EDN: VODJHP
6. Khankevich YuR, Sapozhnikov KV, Parfenov SA, et al. Evaluation of the effectiveness of hypoxic conditioning in psychophysiological training of submariners. *Morskaya medicina*. 2016;2(1):57–63. (In Russ.) EDN: UCLQAV
7. Myznikov IL, Khamidullina AY, Perminov DG, et al. The state of dental health in submariners in the Kola Peninsula. *Health. Medical ecology. Science*. 2018;73(1):28–34. (In Russ.) doi: 10.5281/zenodo.1194889
8. Pototskaya AV, Krivonos AS, Polikarpochkin AN, et al. Impact of increased gas medium pressure on tooth microcirculation. *Vrach*. 2023; 34(3):66–69. (In Russ.) EDN: IAHAED doi: 10.29296/25877305-2023-03-14
9. Ashour AZ, Belov VG, Parfyonov YuA, et al. Development of an algorithm for assessing the severity of chronic generalized periodon-

13. Семенцов И.В., Гончаров С.А. Основные эпидемиологические показатели кариеса зубов среди лиц, поступающих на военную службу по контракту // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018. Т. 74, № 2. С. 38–43. doi: 10.5281/zenodo.1296778
14. Бойко И.М., Тухватчин И.Э., Нестерова В.И. Стоматологическая помощь в Вооруженных силах РФ // *Молодой ученый*. 2021. № 5 (347). С. 86–88. EDN: KKWOWR
15. Шелепов А.М., Солдатов И.К., Игнатов М.Ю., и др. Роль врача-стоматолога войскового звена в охране здоровья военнослужащих Российской Федерации // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 3 (47). С. 160–163. EDN: SNWMEP
16. Шашмурина В.Р., Кузьмина Л.В., Мишутина О.Л., и др. Значение патологии зубочелюстной системы в медицинском освидетельствовании граждан при постановке на воинский учет и призыве на военную службу // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018. Т. 17, № 3. С. 187–192.
17. Морозова Е.В., Железняк В.А., Солдатов И.К. Эпидемиологическая оценка стоматологического здоровья военнослужащих Минобороны России, занятых на работах с токсичными химикатами // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023. № 2. С. 49–55. EDN: HMMLLP doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-49-55

- titis in patients with comorbid pathology. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2016;8(2):44–53. (In Russ.)
10. Myznikov IL, Polishchuk YuS. Health status, morbidity and injury rates among divers serving in the Kola Arctic. *Gigiena i sanitariya*. 2014;(4):61–66. (In Russ.)
11. Kaskova LF, Sadovski MO. Age features of deciduous teeth caries parameters in 3–6 years old aged children. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(2):357–361. doi: 10.36740/WLek202202105
12. Kazeko LA, Tarasenko OA. *Metody prognozirovaniya kariesa zubov: uchebno-metodicheskoe posobie*. Minsk: BGMU Publ. House; 2021. (In Russ.)
13. Sementsov IV, Goncharov SA. The main epidemiological indicators of dental caries among people entering the military service under the contract. *Health. Medical ecology. The science*. 2018;74(2):38–43. (In Russ.) doi: 10.5281/zenodo.1296778
14. Boyko IM, Tukhvatchin IE, Nesterova VI. Dental care in the Armed Forces of the Russian Federation. *Molodoy uchonyi*. 2021;(5(347)): 86–88. (In Russ.) EDN: KKWOWR
15. Shelepov AM, Soldatov IK, Ignatov MYu, et al. Role of army dentist for health keeping in armed forces of russian federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(3(47)):160–163. (In Russ.) EDN: SNWMEP
16. Shashmurina VR, Kuz'mina LV, Mishutina OL, et al. The significance of the pathology of the dental system in the medical examination of citizens during military registration and conscription for military service. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2018;17(3):187–192. (In Russ.)
17. Morozova EV, Zheleznyak VA, Soldatov IK. Epidemiologic assessment of dental health in the military exposed to toxic chemicals. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(2):49–55. (In Russ.) EDN: HMMLLP doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-49-55

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Константинович Шуленин**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0000-2393-9879; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Алина Валериевна Потоцкая, ORCID: 0000-0001-8747-1363; eLibrary SPIN: 7676-7360; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Владимир Андреевич Железняк, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-6597-4450; eLibrary SPIN: 3895-3730; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сергей Александрович Парфенов, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-1649-9796; eLibrary SPIN: 6939-6910; Scopus Author ID: 56113893500; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Геннадий Геннадьевич Кутелев, докт. мед. наук; ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511; Scopus Author ID: 57226122182; ResearcherID: KGM-7824-2024; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Константин Сергеевич Шуленин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052; Scopus Author ID: 37071109400; ResearcherID: A-6122-2017; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Валерий Сергеевич Иванов, ORCID: 0000-0002-2643-7767; eLibrary SPIN: 1965-4741; Scopus Author ID: 57286845100; ResearcherID: KGM-1697-2024; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS' INFO

***Dmitry K. Shulenin**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0000-2393-9879; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Alina V. Pototskaya, ORCID: 0000-0001-8747-1363; eLibrary SPIN: 7676-7360; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Vladimir A. Zheleznyak, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6597-4450; eLibrary SPIN: 3895-3730; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Sergey A. Parfenov, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-1649-9796; eLibrary SPIN: 6939-6910; Scopus Author ID: 56113893500; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Gennadiy G. Kutelev, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511; Scopus Author ID: 57226122182; ResearcherID: KGM-7824-2024; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Konstantin S. Shulenin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052; Scopus Author ID: 37071109400; ResearcherID: A-6122-2017; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Valeriy S. Ivanov, ORCID: 0000-0002-2643-7767; eLibrary SPIN: 1965-4741; Scopus Author ID: 57286845100; ResearcherID: KGM-1697-2024; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Diagnosis of hemostatic system disorders in patients with chronic heart failure using classical and integral methods

Maksim A. Lebedev¹, Mikhail B. Patsenko¹, Maksim I. Pugachev¹, Yuriy V. Ovchinnikov^{1, 2}, Larisa I. Mel'nichenko^{1, 3}, Marina A. Palchenkova¹

¹ Military Medical Academy, Moscow, Russia;

² Industry Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company "Gazprom", Moscow, Russia;

³ N.E. Bauman City Clinical Hospital N. 29, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The state of the hemostatic system in patients with chronic heart failure (CHF) remains an insufficiently studied problem.

PURPOSE OF THE STUDY: to present the results of an original study of the coagulation system of patients with CHF using an integral technique — low-frequency piezothromboelastography (LPTEG).

MATERIAL AND METHODS: The study involved 90 patients with CHF due to hypertension and coronary artery disease aged 50–75 years. The subjects were divided into groups with CHF I–IIa ($n = 30$), CHF stages IIb–III ($n = 60$). All patients underwent a study of the hemostasis system using classical (coagulogram) and integral (NPTEG) methods before prescribing antiplatelet and anticoagulant therapy. The comparison group consisted of healthy patients of the same age group without CHF ($n = 30$).

RESULTS: In patients with CHF, a general blood test revealed a statistically significant decrease in the number of platelets (group 1 — 215; group 2 — 185) compared to the control group — 241. When analyzing the coagulogram, a decrease in the levels of prothrombin (group 1 — 89; group 2 — 86; control group 105), antithrombin-III (group — 76.5; group 2 — 73; control group — 91) and increased INR (group 1 — 1.03; group 2 — 1.12; control group 1.01) in patients in groups with CHF compared to the control group ($p < 0.05$). When using the NPTEG method in patients with CHF, a decrease in indicators characterizing the rate of clot polymerization (intensity of clot polymerization) and clot density (maximum amplitude) was determined when compared with the control group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with CHF, changes in the hemostatic system are determined, characterized by a tendency to hypo-coagulation, the frequency a severity of which increases with the progression of the stage of the disease.

Keywords: bleeding; chronic heart failure; coagulogram; hemostasis system; low-frequency piezothromboelastography; thrombosis; integral methods of studying the hemostasis system.

To cite this article

Lebedev MA, Patsenko MB, Pugachev MI, Ovchinnikov YuV, Mel'nichenko LI, Palchenkova MA. Diagnosis of hemostatic system disorders in patients with chronic heart failure using classical and integral methods. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):141–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Received: 27.12.2023

Accepted: 03.05.2024

Published: 28.06.2024

УДК 616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Диагностика нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением классических и интегральных методов

М.А. Лебедев¹, М.Б. Паценко¹, М.И. Пугачев¹, Ю.В. Овчинников^{1, 2},
Л.И. Мельниченко^{1, 3}, М.А. Палченкова¹

¹ Военно-медицинская академия, Москва, Россия;

² Отраслевой клинико-диагностический центр публичного акционерного общества «Газпром», Москва, Россия;

³ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Состояние системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью остается недостаточно изученной проблемой.

Цель исследования — представить результаты оригинального исследования свертывающей системы больных с хронической сердечной недостаточностью с применением интегральной методики низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни и ишемической болезни сердца в возрасте 50–75 лет. Исследуемые были разделены на группы с хронической сердечной недостаточностью I–IIa ($n = 30$) и IIb–III стадии ($n = 60$). Всем больным проводилось исследование системы гемостаза классическими (коагулограмма) и интегральными (низкочастотная пьезотромбоэластография) методами до назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Группу сравнения составили здоровые пациенты той же возрастной группы без хронической сердечной недостаточности ($n = 30$).

Результаты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в общем анализе крови определялось статистически значимое уменьшение количества тромбоцитов (группа 1 — 215; группа 2 — 185) по сравнению с группой контроля — 241. При анализе коагулограммы выявлялось снижение уровней протромбина (группа 1 — 89; группа 2 — 86; группа контроля — 105), антипротромбина-III (группа 1 — 76,5; группа 2 — 73; группа контроля — 91) и повышение международного нормализованного отношения (группа 1 — 1,03; группа 2 — 1,12; группа контроля — 1,01) у пациентов в группах с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При применении метода низкочастотной пьезотромбоэластографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью определялось уменьшение показателей, характеризующих скорость полимеризации сгустка (интенсивность полимеризации сгустка) и плотность сгустка (максимальная амплитуда) при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью определяются изменения системы гемостаза, характеризующиеся тенденцией к гипокоагуляции, частота встречаемости и выраженности которых увеличивается при прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: интегральные методы исследования системы гемостаза; коагулограмма; кровотечения; низкочастотная пьезотромбоэластография; система гемостаза; тромбозы; хроническая сердечная недостаточность.

Как цитировать

Лебедев М.А., Паценко М.Б., Пугачев М.И., Овчинников Ю.В., Мельниченко Л.И., Палченкова М.А. Диагностика нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением классических и интегральных методов // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 141–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

应用经典方法和积分方法诊断慢性心力衰竭患者的止血障碍

Maksim A. Lebedev¹, Mikhail B. Patsenko¹, Maksim I. Pugachev¹, Yuriy V. Ovchinnikov^{1, 2}, Larisa I. Mel'nichenko^{1, 3}, Marina A. Palchenkova¹

¹ Military Medical Academy, Moscow, Russia;

² Industry Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company "Gazprom", Moscow, Russia;

³ N.E. Bauman City Clinical Hospital N. 29, Moscow, Russia

摘要

论证。慢性心力衰竭患者的止血系统状况仍是一个研究不足的问题。

本研究旨在介绍利用低频压血流弹性成像整体技术对慢性心力衰竭患者凝血系统进行原创性研究的结果。

材料和方法。该研究涉及90名年龄在50-75岁之间的高血压和冠心病背景下的慢性心力衰竭患者。研究对象分为慢性心力衰竭 I-IIa 期（30人）和 IIb-III 期（60人）两组。所有患者在接受抗凝血和抗凝血治疗前，均通过经典（凝血图）和积分（低频压吸弹性成像）方法对止血系统进行了检查。对比组包括同年龄组无慢性心力衰竭的健康患者（30人）。

结果。在慢性心力衰竭患者中，与对照组（241）相比，全血检测的血小板计数（第1组215；第2组185）有统计学意义的减少。凝血图分析显示，与对照组相比，慢性心力衰竭组患者的凝血酶原水平降低（第一组为 89；第二组为 86；对照组为 105），抗凝血酶-III 水平降低（第一组为 76.5；第二组为 73；对照组为 91），国际正常化比率上升（第一组为 1.03；第二组为 1.12；对照组为 1.01）（ $p < 0.05$ ）。与对照组相比，慢性心力衰竭患者的凝块聚合速率（凝块聚合强度）和凝块密度（最大振幅）表征指标降低（ $p < 0.05$ ）。

结论。慢性心力衰竭患者的止血系统会发生变化，其特点是容易出现凝血功能减退，随着病情的发展，发生的频率和严重程度都会增加。

关键词：止血系统研究的整体方法；凝血图；出血；低频压波弹性成像；止血系统；血栓形成；慢性心力衰竭。

To cite this article

Lebedev MA, Patsenko MB, Pugachev MI, Ovchinnikov YuV, Mel'nichenko LI, Palchenkova MA. 应用经典方法和积分方法诊断慢性心力衰竭患者的止血障碍. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):141–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

收到: 27.12.2023

接受: 03.05.2024

发布日期: 28.06.2024

BACKGROUND

Chronic heart failure (CHF) develops as a result of impaired filling and/or emptying ability of the heart. This occurs under conditions of imbalance of vasoconstrictor and vasodilating neurohormonal systems, accompanied by insufficient perfusion of organs and tissues [1]. CHF is the most urgent socio-economic problem and one of the main issues in clinical medicine [2, 3].

Studies on the functional state of the hemostasis system in patients with CHF are limited, and most of these studies date back to the early 2000s. These studies considered platelet properties, endothelial factors, coagulogram parameters, level of thrombosis risk, and bleeding in patients with CHF. Moreover, studies on platelet properties reported that platelet aggregation is increased in CHF patients [5–8]. In the studies by Shmeleva and Malchevsky, the values of screening indicators of the coagulogram did not deviate from the reference values [9, 10]. Moreover, in a study by Medvedeva, certain coagulogram parameters (i.e., prothrombin index [PTI], international normalized ratio [INR]) exhibited hypocoagulation, whereas other parameters (e.g., activated partial thromboplastin time, APTT) and Quick's prothrombin test demonstrated hypercoagulability [11]. The study of endothelial factors affecting hemostasis in patients with CHF demonstrated that nitric oxide synthesis inhibition is a viable mechanism. Furthermore, in patients exhibiting CHF symptoms, the von Willebrand factor expression was increased, indicating a reduction in anticoagulant properties of the endothelium in these patients [12–14]. The findings of these studies show that the hemostatic potential in patients with CHF may be inclined towards hypercoagulation. However, studies on thrombosis and bleeding risks in these patients did not provide definitive insights for understanding of the problem. Thrombosis and bleeding risks increased approximately equally and correlated with disease severity [15–19]. Furthermore, attempts to use direct oral anticoagulants to prevent venous thromboembolic complications in patients with CHF significantly increased hemorrhagic risks [20]. Hence, more sensitive methods should be used to study the hemostasis system in patients with CHF. Recent studies have shown that low-frequency piezoelectric thromboelastography (LFPTEG) can be used for the integral analysis of the hemostasis system, which allows a cumulative assessment of the interaction of all links of hemostasis [21].

This study is relevant owing to the need for frequent prescription of antiaggregant and anticoagulant therapy for coronary heart disease (CHD) in 60 % of patients with CHF [4] and atrial fibrillation (AF) in 40 % [22].

This study aimed to evaluate the state of hemostasis system in patients with CHF by classical (coagulogram) and integral (LEPTEG) methods.

MATERIALS AND METHODS

Study design

Two main groups of patients were recruited: group 1 with CHF stage I–IIa (30 patients) and group 2 with CHF stage IIb–III (60 patients). The control group included healthy individuals (30 patients without CHF).

The mean age of the patients with CHF was 70 years, and that of controls was 68 years. Among the patients with CHF, 26 had hypertension, 16 had CHD, and 48 had a combination of hypertension and CHD. AF was noted in 43 patients, 11 of whom were in sinus rhythm at the time of the study.

The study included patients who, for one reason or another, had not taken anticoagulant and antiaggregant therapy for at least 10 days prior to hospitalization (commonly because of poor compliance) to exclude the effect on the hemostasis system. At least a day after admission, patients were rigorously screened before administration of antiaggregant and anticoagulant therapy.

Eligibility criteria

Inclusion criteria:

- 1) Age 50–75 years
- 2) Diagnosis of CHF confirmed by laboratory and instrumental studies
- 3) Presence of CHD, hypertension, or their combination (according to medical history and laboratory tests)

Exclusion criteria:

- 1) Acute coronary syndrome within 2 months prior to the examination
- 2) Coronavirus infection (or vaccination) within the last 6 months
- 3) Autoimmune diseases, cancer, acute inflammatory diseases, and chronic inflammatory diseases in acute stage
- 4) Chronic liver disease
- 5) Chronic pulmonary and bronchial diseases
- 6) Hereditary and acquired coagulopathies and thrombocytopathies and chronic hematologic diseases.

Setting

The study was conducted in 2021–2023 at the Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense (Moscow Region, Novy Village) and Bauman State Clinical Hospital No. 29 of the Moscow City Health Department.

Study duration

The study lasted 36 months. Patients were enrolled upon admission to the hospital and followed throughout their stay.

Methods for recording outcomes

Verification of the diagnosis of CHF and assessment of the stage of the disease were based on complaints, data from the patient's objective examination, laboratory data (e.g., NT-proBNP level), instrumental

studies (e.g., ECHO-CG, ECG), and functional exercise tests (e.g., 6-minute walk test).

The hemostasis system was assessed by standard laboratory (i.e., INR, APTT, PTT, PTI, fibrinogen, D-dimer, antithrombin-III) and instrumental (i.e., LFPTEG) methods. LFPTEG allows for the comprehensive assessment of the hemostasis system, including the process of fibrinogenesis. In the present study, whole unstabilized blood was collected without the use of a tourniquet using a disposable three-component siliconized syringe with a volume of 1 ml. Subsequently, the obtained sample was positioned within a disposable cuvette of 0.45 ml (Mednord, Russia), situated within the thermostat of the MEDNORD hardware–software complex (piezoelectric thromboelastograph).

LFPTEG is a standardized test based on the observation of changes in the studied aliquot of whole, unstabilized venous blood during its transformation from a pre-gel (liquid) to a post-gel (solid-elastic) state. The kinetics of hemocoagulation is determined by changes in the aggregate state of the studied aliquot, as illustrated in the integrated curve shown in Figure 1. Each point (A_i) on the curve represents the state of the system at a specific time point (t_i).

Statistical analysis

The sample size was not pre-calculated.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Statistica 10.0. Based on the formalized

examination maps, summary tables were generated in Microsoft Excel. The obtained variation series were subjected to a series of tests to ascertain their normality of distribution. These tests included the calculation of asymmetry and kurtosis and Shapiro–Wilk test. All data are presented as mean with standard error ($M \pm m$) or median with 25 % and 75 % quartiles, depending on the normality of the distribution of random variables. The Mann–Whitney U test was used to examine the differences between groups. The differences were considered reliable at a significance level of $p < 0.05$.

Ethical review

On December 29, 2021, the Ethics Committee of Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense approved the submitted documents and authorized the research involving human participants.

RESULTS

Comparison of platelet levels between patients with CHF and controls

In patients with CHF who were experiencing disease progression, no notable decline was observed in platelet levels. A significant difference was found between the groups under investigation ($p < 0.05$). A comparison of the studied groups with the control group revealed

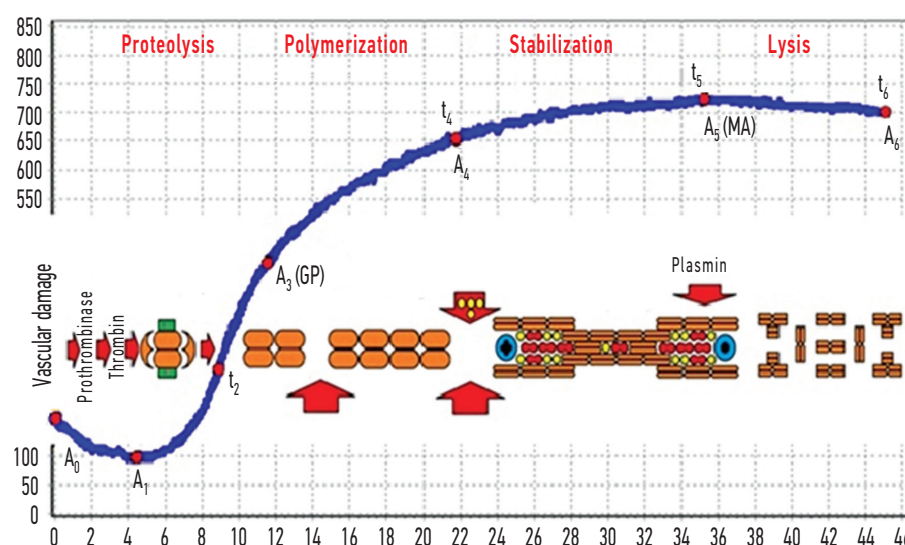


Fig. 1. Dynamics of the wound process in the study groups. A_0 is the initial amplitude value at time t_0 , min; A_1 — max decrease in amplitude during time t_1 (reaction period), min.; t_2 — time to reach amplitude A_2 NPTEG, min; A_3 is the amplitude of the NPTEG at the gelation point, r.u.; A_4 is the value of the NPTEG amplitude 10 minutes after reaching the gelation point, r.u.; A_5 — maximum amplitude of NPTEG recorded for 10 min, r.u.; t_5 — time to reach the maximum amplitude of NPTEG (A_5) (time of formation of the fibrin-platelet structure of the clot), min; A_6 — value of the amplitude of the NPTEG 10 minutes after reaching the maximum amplitude, r.u.

Рис. 1. Схема этапов формирования гемостатического потенциала, аппроксимированная на показатели НПТЭГ цельной крови. A_0 — начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , мин; A_1 — макс снижение амплитуды за время t_1 (период реакции), мин.; t_2 — время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ, мин; A_3 — величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования, о. е.; A_4 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования, о. е.; A_5 — максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 мин, о. е.; t_5 — время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка), мин; A_6 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды, о. е.

significant differences ($p < 0.05$), thereby confirming the relationship between an increase in the functional class of CHF and the degree of platelet count reduction (Fig. 2).

Coagulation parameters in patients with CHF and in controls

In patients with CHF, hypocoagulation tendency was noted in both studied groups, which was expressed as decreased prothrombin and antithrombin-III and increased INR, correlated with the severity of heart failure manifestations and statistical differences among themselves ($p < 0.05$) and with the control group ($p < 0.05$) (Fig. 3; Table 1).

The increase of indicators such as the prothrombin time and APTT was observed in the studied groups compared to the control group ($p < 0.05$); no differences were found between the studied groups ($p > 0.05$). Regarding fibrinogen and D-dimer levels, a difference was observed between group 2 and controls and group 1 ($p < 0.05$). No significant differences were found between group 1 and the control group ($p > 0.05$) (Table 2).

LEPTEG parameters in patients with CHF and in controls

In patients with CHF in both study groups, no differences were observed in some LFPTEG parameters compared to the control group and to each other ($p > 0.05$): T1 time (time from the beginning of the study to the attainment of the minimum amplitude of the LFPTEG curve), thrombin activity constant, contact phase coagulation intensity (characterizing the activity of the proliferation and amplification phases of fibrinogenesis); T3 time (transition from liquid state (sol) to elastic-solid state (gel)), T5 time (indicator evaluating the time of clot formation of maximum density), and clot lysis retraction intensity (indicator evaluating clot lysis) (Table 3).

However, the most crucial LFPTEG indicators for assessing the hemostasis system are clot polymerization intensity (CPI) and maximum amplitude (MA). CPI evaluates the polymerization stage of the hemocoagulation phase III and rate of cross-linked fibrin formation, whereas MA characterizes the maximum clot density resulting from platelet activity; the qualitative characteristics of cross-linked fibrin exhibited significant differences ($p < 0.05$)

Table 1. Coagulogram parameters (INR, antithrombin III) in patients with CHF and in the control group

Таблица 1. Показатели коагулограммы (МНО, антитромбин III) у пациентов с ХСН и в контрольной группе

Indices (group)	Me	Lower quartile	Upper quartile	<i>p</i>
INR in group 1	1.03	1.0	1.07	<0.05 [#]
INR in group 2	1.12	1.05	1.20	<0.05 [#]
INR in the control group	1.01	0.96	1.02	<0.05
Antithrombin-III in group 1	76.5	73	81	<0.05 [#]
Antithrombin-III in group 2	73	69	76	<0.05 [#]
Antithrombin-III in the control group	91	88	93	<0.05

Note: *, when comparing between groups 1 and 2; #, when comparing with the control group.

Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

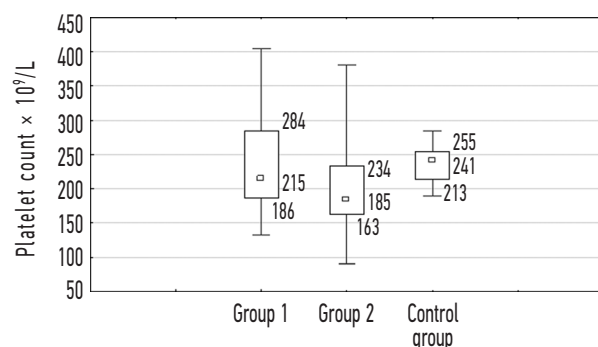


Fig. 2. Platelet count in patients with CHF and individuals in the control group

Рис. 2. Количество тромбоцитов у пациентов с ХСН и лиц в контрольной группе

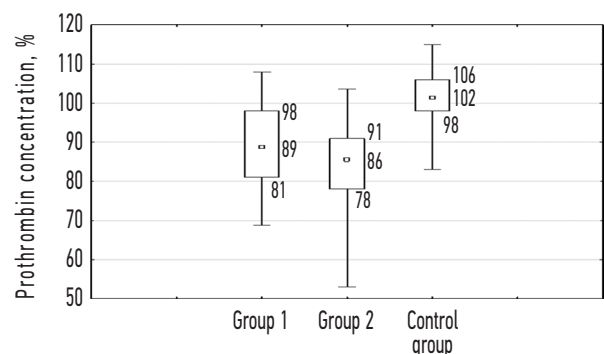


Fig. 3. Prothrombin concentration in patients with CHF and individuals in the control group

Рис. 3. Концентрация протромбина у пациентов с ХСН и лиц в контрольной группе

Table 2. Indicators of coagulogram and fibrinolysis system (Fibrinogen, PTT, APTT, D-Dimer) in patients with CHF and in the control group
Таблица 2. Показатели коагулограммы и системы фибринолиза (фибриноген, ПТВ, АЧТВ, D-Димера) у пациентов с ХСН и в контрольной группе

Indices (group)	Me	Lower quartile	Upper quartile	p
Fibrinogen in group 1	3.25	2.8	3.6	>0.05* <0.05#
Fibrinogen in group 2	3.4	3.05	3.7	>0.05**
Fibrinogen in the control group	3.5	3.5	3.8	<0.05 >0.05
Prothrombin time in group 1	11.9	10.9	12.3	>0.05* <0.05#
Prothrombin time in group 2	12.1	11.25	12.8	>0.05* <0.05#
Prothrombin time in the control group	10.6	10.1	11	<0.05
APTT in group 1	29.6	26.2	32.3	>0.05* <0.05#
APTT in group 2	29	27.35	31.15	>0.05* <0.05#
APTT in the control group	27	26.4	27.8	<0.05
D-dimer in group 1	139	112	210	<0.05* >0.05#
D-dimer in group 2	284	222	432	<0.05**
D-dimer in the control group	135	110	183	>0.05 <0.05

Note: *, when comparing between groups 1 and 2; #, when comparing with the control group.
Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

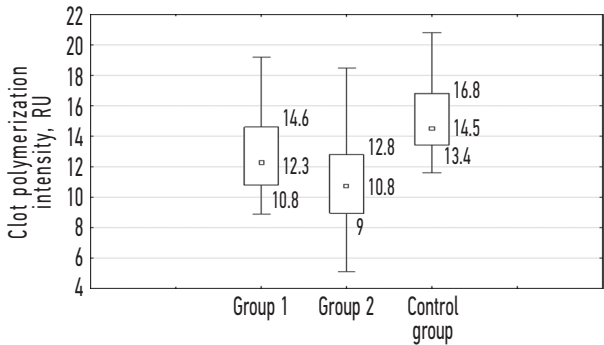


Fig. 4. The indicator of low-frequency piezothromboelastography is the intensity of clot polymerization (IPS)
Рис. 4. Показатель НПТЭГ — интенсивность полимеризации сгустка (ИПС)

between the studied groups (groups 1 and 2) and control group. These differences were more pronounced when comparing group 2 to the control group ($p < 0.01$) (Figs. 4 and 5).

A comparison of the coagulogram parameters to those of LFPTEG (Table 4) reveals that, despite significant differences between the groups, the coagulogram

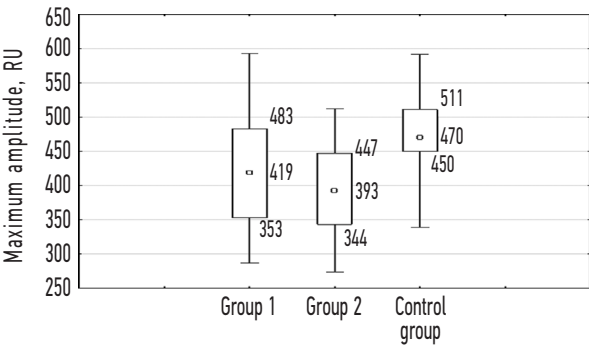


Fig. 5. The indicator of low-frequency piezothromboelastography is maximum amplitude (MA)
Рис. 5. Показатель НПТЭГ — максимальная амплитуда (МА)

parameters do not exceed the reference values and thus are of minimal clinical significance.

In turn, LFPTEG parameters exhibit significant differences between the groups, with values exceeding the reference range in patients with CHF. These deviations are more pronounced in patients with stage IIb–III of the disease. Therefore, the LFPTEG method can be regarded

Table 3. Indicators of low-frequency piezothromboelastography
Таблица 3. Показатели НПТЭГ

Indices (group)	Me	Q1	Q3	p
T1 time in group 1	0.85	0.1	1.2	>0.05**
T1 time in group 2	0.9	0.3	1.55	>0.05**
T1 time in the control group	0.75	0.1	1.3	>0.05
Contact phase coagulation intensity (CCI) in group 1	8.2	0.0	13.8	>0.05**
CCI in group 2	8.4	2.9	19.45	>0.05**
CCI in the control group	4	0.0	20.0	>0.05
Thrombin activity constant (TAC) in group 1	43.6	33.3	66.7	>0.05* <0.05#
TAC in group 2	42.65	21.5	55.6	>0.05**
TAC in the control group	32.8	27	40.0	<0.05 >0.05
T3 time in group 1	7.3	3.5	8.4	>0.05**
T3 time in group 2	7.65	5.2	10.8	>0.05**
T3 time in the control group	6.95	5.7	8.8	>0.05
T5 time in group 1	31.0	26.7	38.0	>0.05**
T5 time in group 2	30.6	26.1	35.25	>0.05**
T5 time in the control group	28.25	25.8	36.8	>0.05
Clot lysis retraction intensity (CLRI) in group 1	0.67	0.28	0.88	>0.05**
CLRI in group 2	0.69	0.29	1.5	>0.05**
CLRI in the control group	0.65	0.44	1.37	>0.05

Note: *, when comparing between groups 1 and 2; #, when comparing with the control group.
Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

Table 4. Comparison of coagulogram and NPTEG parameters
Таблица 4. Сравнение показателей коагулограммы и НПТЭГ

Indices (reference values)	Groups		
	Group 1 (median)	Group 2 (median)	Control group (median)
Coagulation indices			
INR (0.8–1.2).	1.03	1.12	1.01
Prothrombin (70%–120%)	89	86	101
Prothrombin time (10–15 s)	11.9	12.1	10.6
APTT (25.4–36.9 s)	29.6	29	27
Fibrinogen (2.0–4.0 g/L)	3.25	3.4	3.5
Antithrombin-III (66%–124%)	76.5	73	91
D-dimer (<243 ng/mL)	139	284	135
LFPTEG indicators			
CPI (15.4–22.5 RU)	12.25	10.75	14.5
MA (450–650 RU)	419	393	470
TCR (14–18.1 RU)	12.8	12.7	16

as a more sensitive diagnostic tool for hemostasis system disorders in patients with CHF.

Adverse events

No adverse events were noted.

DISCUSSION

In patients with CHF, changes in hemostasis system characterized by a hypocoagulation tendency are observed. This phenomenon is directly correlated with the CHF stage and affects the platelet and plasma components of the coagulation system. A reduction in platelet levels has been observed during CHF progression. This may be attributed to splenomegaly, which can lead to hypersplenism and stasis in the great circle of blood circulation [23]. Additionally, according to some studies, a possible cause of platelet count reduction may be a decrease in thrombopoietin production due to liver and kidney damage in patients with CHF [24].

Furthermore, the study on standard coagulogram parameters showed a hypocoagulation tendency in patients with CHF, apparently due to congestion in the systemic circulation, which leads to impaired hepatic microcirculation, involving the processes of hepatic fibrosis [25–27], and impaired synthesis of plasma coagulation factors.

In this case, the changes in the hemostatic system in patients with CHF are confirmed by an integral research method, namely, LFPTEG, which allows for the assessment of the patient's hemostatic potential considering the interaction of all parts of the coagulation system. Indicators assessing clot density, rate of clot formation, and qualitative characteristics of cross-linked fibrin significantly change in the direction of decrease of hemostatic potential in patients transitioning to more severe stages of heart failure.

REFERENCES

1. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–374. (In Russ.) EDN: LJGGQV doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
3. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153–639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
4. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) EDN: WSNFNS doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
5. Mongirdienė A, Laukaitienė J, Skipskis V, et al. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell

CONCLUSIONS

1. In patients with CHF, changes in the hemostasis system are evident, manifesting as hypocoagulation tendency.

2. Changes in the coagulation system are associated with disease severity and are most pronounced in patients with CHF stage IIb–III.

3. LFPTEG confirms hemostasis disorders detected by standard laboratory methods (e.g., platelet count, coagulogram indices) and may be considered a more sensitive method for use in clinical practice in patients with CHF.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source: No funding was provided for this study.

Conflict of interest: The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical review: The study was approved by the Ethical Committee Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense on December 29, 2021.

Authors' contribution: M.A. Lebedev, primary collection of materials, analysis of scientific data, writing the text; M.B. Patsenko, author of the idea and objectives of the study; M.I. Pugachev, methodological control over the processing of scientific data, writing the text; Y.V. Ovchinnikov, concept and design of the study; L.I. Melnichenko, collection, systematization and analysis of scientific data; M.V. Palchenkova, collection and processing of materials, literature review, translation of foreign articles. All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article and read and approved the final version before publication.

Count Readings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):164–176. doi: 10.3390/medicina57020176

6. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., et al. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(8):648–656. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x

7. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2(4):535–545. doi: 10.1586/14779072.2.4.535

8. Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;26(11):1101–1107. doi: 10.1093/eurheartj/ehi132

9. Shmeleva VM, Semenova ON, Papayan LP, Yagashkina SI. Activation of the hemostatic system in patients with chronic heart failure. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2009;(1):37–43. (In Russ.) EDN: KVNIBQ

10. Mal'chevskiy YuE. Rheological properties of blood in patients with chronic heart failure in applying of plasmapheresis. *Heart failure*. 2014;15(4(85)):238–242. (In Russ.) EDN: KQOTXR
11. Medvedeva KA. Indicators of hematology and hemostasis in decompensated heart failure. *Scientist*. 2023;(2(24)):17–25. (In Russ.) EDN: YQNUWM
12. Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2008;130(2):276–277. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010
13. Cugno M, Mari D, Meroni PL, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol*. 2004;126(1):85–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
14. Song J, Liu Y, Huang G. Predictive value of von Willebrand factor for venous thrombosis in patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation after anticoagulant therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):349. doi: 10.1186/s12872-023-03167-1
15. Tang L, Wu YY, Lip GY, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):30–44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
16. Shantsila E, Lip GY. Thrombotic complications in heart failure: an underappreciated challenge. *Circulation*. 2014;130(5):387–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
17. Vereina NK, Agasyan DG, Chulkov VS. The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):9–13 (In Russ.) EDN: MIQSET doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3678
18. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail*. 2023;29(4):517–526. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012
19. Karaban K, Stupik D, Reda A, et al. Coagulation Disorders and Thrombotic Complications in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1 Pt C):102127. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102127
20. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Polyakov DS, et al. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. *Kardiologiya*. 2017;57(54):4–10. (In Russ.) EDN: YKUOVW doi: 10.18087/cardio.2430
21. Tyutrin II, Udut VV. *Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosis and correction of hemostasiological disorders*. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2016. 170 p. (In Russ.)
22. Gagloeva DA, Mironov NYu, Layovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2021;16(2):5–14. (In Russ.) EDN: SEAZWQ doi: 10.17116/Cardiobulletin2021160215
23. Voitsekhovskiy VV, Gonorov ND. Splenomegaly in clinical practice. *Amur Medical Journal*. 2019;26(2):61–77. EDN: XAKEUS doi: 10.22448/AMJ.2019.2.61-77
24. Mazurov AV. *Physiology and pathology of platelets*. Moscow: Littera Publishing House; 2011:196–206. (In Russ.)
25. Fortea JI, Puente Á, Cuadrado A, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9420. doi: 10.3390/ijms21249420
26. Lemmer A, VanWagner LB, Ganger D. Assessment of Advanced Liver Fibrosis and the Risk for Hepatic Decompensation in Patients With Congestive Hepatopathy. *Hepatology*. 2018;68(4):1633–1641. doi: 10.1002/hep.30048
27. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Solov'yova AE. Cardiohepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis, prognostic significance. *Kardiologiya*. 2016;56(12):63–71. (In Russ.) EDN: XIMOCZ doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 311–374. EDN: LJGGQV doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol*. 2017. Vol. 14, N 11. P. 591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
3. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazgoq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2022. Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2022. Vol. 145, N 8. P. 153–639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. EDN: WSZNF5 doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
5. Mongirdienė A., Laukaitienė J., Skipskis V., et al. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell Count Readings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, N 2. P. 164–176. doi: 10.3390/medicina57020176
6. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., et al. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure // *Eur. J. Clin. Invest*. 2003. Vol. 33, N 8. P. 648–656. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x
7. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2004. Vol. 2, N 4. P. 535–545. doi: 10.1586/14779072.2.4.535
8. Ueland T., Aukrust P., Yndestad A., et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure // *Eur. J. Clin. Invest*. 2005. Vol. 26, N 11. P. 1101–1107. doi: 10.1093/eurheartj/ehi132
9. Шмелева В.М., Семенова О.Н., Папаян Л.П., Ягашкина С.И. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2009. № 1. С. 37–43. EDN: KVNIOB
10. Мальчевский Ю.Е. Реологические свойства крови больных хронической сердечной недостаточностью при применении плазмафереза // *Сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15, № 4 (85). С. 238–242. EDN: KQOTXR
11. Медведова К.А. Показатели гематологии и гемостаза при декомпенсации хронической сердечной недостаточности // *Scientist (Russia)*. 2023. № 2 (24). С. 17–25. EDN: YQNUWM
12. Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients // *Int. J. Cardiol*. 2008. Vol. 130. N 2. P. 276–277. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010

13. Cugno M., Mari D., Meroni P.L., et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anti-coagulants and successful heart transplantation // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126. N 1. P. 85–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
14. Song J., Liu Y., Huang G. Predictive value of von Willebrand factor for venous thrombosis in patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation after anticoagulant therapy // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 349. doi: 10.1186/s12872-023-03167-1
15. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y., et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 30–44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
16. Shantsila E., Lip G.Y. Thrombotic complications in heart failure: an underappreciated challenge // *Circulation.* 2014. Vol. 130, N 5. P. 387–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
17. Вереина Н.К., Агасян Д.Г., Чулков В.С. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 1. С. 9–13. EDN: MIQSET doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3678
18. Siniarski A., Aleksandra G., Josip A. B., et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives // *J. Card. Fail.* 2023. Vol. 29, N 4. P. 517–526. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012
19. Karaban K., Słupik D., Reda A., et al. Coagulation Disorders and Thrombotic Complications in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Curr. Probl. Cardiol.* 2024. Vol. 49, Issue 1, Part C, 2024. Art. 102127. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102127
20. Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Поляков Д.С., и др. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в услови-

- ях реальной клинической практики // *Кардиология.* 2017. Т. 57, № S4. С. 4–10. EDN: YKUOVW doi: 10.18087/cardio.2430
21. Тютрин И.И., Удуд В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 170 с.
22. Гяглюева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению // *Кардиологический вестник.* 2021. Т. 16, № 2. С. 5–14. EDN: SEAZWQ doi: 10.17116/Cardiobulletin2021160215
23. Войцеховский В.В., Гоборов Н.Д. Спленомегалия в клинической практике // *Амурский медицинский журнал.* 2019. Т. 26, № 2. С. 61–77. EDN: XAKEUS doi: 10.22448/AMJ.2019.2.61-77
24. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. С. 196–206.
25. Forte J.I., Puente Á., Cuadrado A. et al. Congestive Hepatopathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 24. Art. 9420. doi: 10.3390/ijms21249420
26. Lemmer A., VanWagner L.B., Ganger D. Assessment of Advanced Liver Fibrosis and the Risk for Hepatic Decompensation in Patients With Congestive Hepatopathy // *Hepatology.* 2018. Vol. 68, N 4. P. 1633–1641. doi: 10.1002/hep.30048
27. Кобалава Ж.Д., Виллеваальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение // *Кардиология.* 2016. Т. 56, № 12. С. 63–71. EDN: XIMOCZ doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71

AUTHORS' INFO

***Maxim A. Lebedev**, address: 7, Malaya Cherkizovskaya str., Moscow, Russia, 111020; ORCID: 0000-0002-9536-6683; eLibrary SPIN: 4775-9499; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Mikhail B. Patsenko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8391-1691; eLibrary SPIN: 5681-3603; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Maxim I. Pugachev, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5523-8233; eLibrary SPIN: 1549-6552; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Yury V. Ovchinnikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1843-087X; eLibrary SPIN: 6965-6407; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Larisa I. Mel'nichenko, MD, Cardiologist; ORCID: 0009-0004-8275-9009; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Marina V. Palchenkova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-6885-9610; eLibrary SPIN: 7567-9650; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОБ АВТОРАХ

***Максим Александрович Лебедев**, адрес: 111020, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; ORCID: 0000-0002-9536-6683; eLibrary SPIN: 4775-9499; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Михаил Борисович Паценко, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8391-1691; eLibrary SPIN: 5681-3603; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Максим Игоревич Пугачев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5523-8233; eLibrary SPIN: 1549-6552; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Юрий Викторович Овчинников, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1843-087X; eLibrary SPIN: 6965-6407; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Лариса Игоревна Мельниченко, врач-кардиолог; ORCID: 0009-0004-8275-9009; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Марина Владимировна Палченкова, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-6885-9610; eLibrary SPIN: 7567-9650; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

Влияние значимости жизненного приоритета «здоровье» в формировании отношения пациента к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях

С.Н. Черкасов¹, А.В. Мартиросов^{1, 2}, М.Г. Карайланов³, А.В. Федяева¹, И.Н. Мороз⁴¹ Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук, Москва, Россия;² Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия;³ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: провести анализ влияния структуры жизненного приоритета «здоровье» на формирование отношения пациента к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях.

Материалы и методы исследования. Первичные данные были получены путем анонимного анкетирования 486 пациентов медицинских организаций Москвы. Всего в авторской анкете было предложено восемь вариантов приоритетов: «семья», «работа», «образование», «карьера», «здоровье», «материальные блага», «духовные ценности», «вера (религия)». При ответе респонденты располагали предложенные приоритеты в иерархическом порядке по степени убывания их значимости для него лично. При разделении на группы сравнения использовалось понятие стандартности структуры, т. е. соответствие индивидуальной структуры жизненных приоритетов коллективной структуре. В основную группу (147 человек) были включены пациенты, которые считали жизненный приоритет «здоровье» очень значимым. Пациенты, включенные в контрольную группу (112 человек), располагали жизненный приоритет «здоровье» на четвертом и последующих местах в иерархии, т. е. считали его менее значимым по сравнению с другими приоритетами. 228 пациентов расположили жизненный приоритет «здоровье» на третьем месте (большинство) и были исключены из дальнейшего рассмотрения.

Результаты и обсуждение. Общая оценка деятельности организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, не зависит от места в иерархии жизненных приоритетов ценности «здоровье», однако при средней частоте посещений, что является наиболее распространенной характеристикой потребности в амбулаторной медицинской помощи, оценка качества организации деятельности медицинской организации выше в контрольной группе пациентов, т. е. при низкой значимости жизненного приоритета «здоровье».

Заключение. Несмотря на более высокие интегральные оценки, выставленные пациентами с низкой значимостью жизненного приоритета «здоровье», и более низким удельным весом не имевших претензий к организации деятельности поликлиники, они высказывали больше претензий к отдельным аспектам организации работы медицинской организации и режиму ее работы.

Ключевые слова: амбулаторная помощь; жизненные приоритеты; медицинская организация; социальные детерминанты; удовлетворенность пациентов; факторы удовлетворенности.

Как цитировать

Черкасов С.Н., Мартиросов А.В., Карайланов М.Г., Федяева А.В., Мороз И.Н. Влияние значимости жизненного приоритета «здоровье» в формировании отношения пациента к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 151–157. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

The impact of the importance of the life priority “Health” in the formation of the patient’s attitude to the organization of medical care provided on an outpatient settings

Sergey N. Cherkasov¹, Aram V. Martirosov^{1, 2}, Mikhail G. Karailanov³,
Anna V. Fedyaeva¹, Irina N. Moroz⁴

¹ V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² Moscow Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia;

³ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

AIM: to analyze the influence of the structure of the life priority “health” in shaping the patient’s attitude towards the organization of medical care provided in an outpatient setting.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH: Primary data were obtained through an anonymous survey of 486 patients of medical organizations in Moscow. In total, the author’s questionnaire offered eight priority options: “Family”, “Work”, “Education”, “Career”, “Health”, “Material goods”, “Spiritual values”, “Faith (religion)”. When answering, the respondent arranged the proposed priorities in hierarchical order according to the degree of decreasing importance in relation to himself personally. As a division into comparison groups, the concept of standard structure was used, that is, the correspondence of the individual structure of life priorities to the collective structure. The main group (147 people) included patients who considered the life priority “Health” to be very significant. Patients included in the control group (112 people) placed the life priority “Health” in the fourth and subsequent places in the hierarchy, that is, they considered it less important compared to other priorities. 228 patients ranked the life priority “Health” in third place (the majority) and they were excluded from further consideration.

RESULTS AND DISCUSSION: The overall assessment of the activities of a medical organization providing medical care in an outpatient setting does not depend on the place in the hierarchy of life priorities of the “Health” value, however, with an average frequency of visits, which is the most common characteristic of the need for outpatient medical care, the value of the assessment of the quality of the organization of the activities of a medical organization is higher in the control group of patients, that is, with a low importance of the life priority “Health”.

CONCLUSION: Despite the higher integral ratings given by patients with a low importance of the life priority “Health”, and a lower proportion of those who did not express any complaints about the organization of the clinic’s activities, they expressed more complaints about certain aspects of the organization of the work of the medical organization and its mode of operation.

Keywords: life priorities; medical organization; outpatient care; patient satisfaction; satisfaction factors; social determinants.

To cite this article

Cherkasov SN, Martirosov AV, Karailanov MG, Fedyaeva AV, Moroz IN. The impact of the importance of the life priority “Health” in the formation of the patient’s attitude to the organization of medical care provided on an outpatient settings. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):151–157. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

Received: 12.09.2023

Accepted: 04.10.2023

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

生命优先事项“健康”的重要性对患者对门诊医疗组织态度形成的影响

Sergey N. Cherkasov¹, Aram V. Martirosov^{1, 2}, Mikhail G. Karailanov³,
Anna V. Fedyaeva¹, Irina N. Moroz⁴

¹ V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia;

³ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

摘要

研究目的：分析“健康”优先的生活结构对患者形成门诊医疗组织态度的影响。

材料和方法。原始数据是通过在莫斯科医疗机构的 486 名患者进行匿名问卷调查获得的。作者的问卷总共提出了八个优先选项：家庭、工作、教育、职业、健康、物质利益、精神价值、信仰（宗教）。在回答时，受访者将提出的优先事项按其个人的重要性从高到低排列。在划分比较组时，使用了标准结构的概念，即生活优先事项的个体结构与集体结构的互动关系。主要组（147 人）中的患者认为“健康”这一生命优先事项非常重要。对照组中的患者（112 人）将“健康”列为生命优先事项中的第四位及其后几位，即认为其重要性低于其他优先事项。有 228 名患者将“健康”列为生命优先事项中的第三位（占多数），因此被排除在进一步的考虑之外。

结果与讨论。对提供门诊医疗服务的机构活动的总体评价并不取决于“健康”这一价值在生活优先级中的位置。然而，就平均就诊频率（这是门诊医疗需求的最常见特征）而言，对照组患者对医疗组织活动组织质量的评估较高，即生活优先事项“健康”的重要性较低。

结论。尽管生命优先事项“健康”重要性较低的患者给出的积分评分较高，对综合诊所活动组织没有抱怨的比例较低，但他们对医疗机构的工作组织及其运作模式的某些方面表示出更多的投诉。

关键词：门诊护理；生活优先事项；医疗组织；社会决定因素；患者满意度；满意度因素。

To cite this article

Cherkasov SN, Martirosov AV, Karailanov MG, Fedyaeva AV, Moroz IN. 生命优先事项“健康”的重要性对患者对门诊医疗组织态度形成的影响. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):151–157. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar569353>

收到: 12.09.2023

接受: 04.10.2023

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы большое внимание уделяется исследованиям поведения пациентов при получении ими медицинской помощи. Это объясняется тем, что результат деятельности системы здравоохранения во многом зависит именно от поведения самих пациентов. С другой стороны, их удовлетворенность рассматривается как один из базовых критериев оценки качества деятельности медицинских организаций, во многом предопределяя социальную эффективность всей системы здравоохранения. При отходе от патерналистской модели охраны здоровья такой подход становится все более актуальным [1–3].

Поведение человека (пациента) формирует его образ жизни, который, в свою очередь, ответствен за половину всего факторного влияния на общественное здоровье [4]. Принимая во внимание такую зависимость, можно утверждать, что, изменяя поведение человека, можно изменить его образ жизни, а значит, и факторное влияние на его здоровье. Формирование поведения происходит под воздействием жизненных приоритетов или ценностей [5, 6]. Индивидуальная структура жизненных приоритетов может оказывать существенное влияние на восприятие многих элементов окружающего мира, в том числе и системы здравоохранения. В итоге жизненные приоритеты и их структура позволяют управлять (в определенных пределах) поведением человека [7–9]. Например, изменяя значимость некоторых жизненных ценностей, например «здоровье», появляется возможность изменять (в определенной мере) всю структуру, которая, в свою очередь, влияет на отношение пациента к системе здравоохранения, поскольку это в полной мере субъективная характеристика, формируемая при непосредственном участии или даже доминировании представлений пациента об окружающем мире и правилах его построения.

Несмотря на высокую значимость жизненных ценностей в процессах формирования индивидуального и общественного здоровья, исследования их значимости и влияния немногочисленны. В работах С.Н. Черкасова представлена полноценная характеристика жизненных приоритетов населения старших возрастных групп (60 лет и старше) в разрезе возрастных групп и гендерных различий [10, 11]. Иерархия жизненных приоритетов и их влияние на уровень физической активности молодежи представлены в работе О.В. Абрамовой, а структура жизненных приоритетов как социальной детерминанты здоровья у женщин репродуктивного возраста описана в работе И.Л. Соповой и соавт. [12, 13]. А.А. Чаусов и соавт. исследовали жизненные ценности, определяющие медицинскую активность и ценностные ориентации матерей при уходе за их новорожденными детьми [14].

Следовательно, анализ влияния отдельных жизненных приоритетов пациентов на формирование их отношения к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях, является актуальной задачей

в организации здравоохранения как потенциальной возможности управленческого воздействия на степень удовлетворенности пациентов.

Цель исследования: провести анализ влияния структуры жизненного приоритета «здоровье» на формирование отношения пациента к организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первичные данные были получены путем анонимного анкетирования 486 пациентов медицинских организаций Москвы. Всего в авторской анкете было предложено восемь вариантов приоритетов: «семья», «работа», «образование», «карьера», «здоровье», «материальные блага», «духовные ценности», «вера (религия)». При ответе респондент располагал предложенные приоритеты в иерархическом порядке по степени убывания их значимости для него себя лично. Цифрой «один» опрашиваемый отмечал самый значимый для себя жизненный приоритет, и далее по убыванию он располагал все остальные указанные приоритеты. Допускалось отмечать несколько приоритетов на одном уровне значимости.

Для разделения на группы сравнения использовалось понятие стандартности структуры, т. е. соответствие индивидуальной структуры жизненных приоритетов коллективной структуре. В этой структуре жизненный приоритет «здоровье» чаще всего располагался на третьем месте. Каждый третий опрошенный пациент (34 из 100) придерживался именно такого мнения. На первом месте в иерархии его расположили 18 из 100 опрошенных, а 19 из 100 расположили его на втором месте. Следовательно, треть пациентов, включенных в группу исследования, считали жизненный приоритет «здоровье» очень значимым. Эти пациенты (147 человек) и были включены в основную группу. 228 пациентов расположили жизненный приоритет «здоровье» на третьем месте (большинство), и они были исключены из дальнейшего рассмотрения. Пациенты, включенные в контрольную группу, располагали жизненный приоритет «здоровье» на четвертом и последующих местах в иерархии (112 человек), т. е. считали его менее значимым по сравнению с другими приоритетами.

С учетом непараметрического характера распределения первичных данных для сравнения групп использовали критерий достоверности различий χ^2 , для определения зависимости использовали коэффициент ассоциации — K_a .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Место в иерархии жизненного приоритета «здоровье» достоверно не повлияло на оценку деятельности медицинских организаций, к которым прикреплены пациенты. Средняя величина оценки была несколько ниже в основной группе ($3,24 \pm 0,1$ балла), чем в контрольной ($3,45 \pm 0,09$ балла) ($p > 0,05$).

Частота посещения организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, была выше в основной группе пациентов. В течение года, предшествующего исследованию, они посетили поликлинику в среднем 3,23 раза, тогда как пациенты контрольной группы — только 2,02 раза ($p < 0,05$). Наибольшая разница между сравниваемыми группами регистрировалась в величине удельного веса тех пациентов, которые наиболее часто и наиболее редко обращались в организации, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Так, в основной группе (высокий статус жизненного приоритета «здоровье») обращения с частотой более 5 раз в год зафиксировано у 24,5 % пациентов, тогда как в контрольной группе (низкий статус жизненного приоритета «здоровье») только у 6,3 %. Треть пациентов основной группы (29,3 %) крайне редко посещали организации, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а в контрольной группе таковых было 40,2 % (различия достоверны, $p < 0,05$).

Значимой зависимости между частотой посещения поликлиники и оценкой деятельности медицинской организации в данном случае не выявлялось, однако коэффициент корреляции между частотой визитов в поликлинику и оценкой ее деятельности составил в основной группе пациентов 0,18, а в контрольной — 0,24.

В основной группе наблюдался резкий скачок оценки в подгруппе пациентов, которые очень часто обращались в организации, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях. В контрольной группе пациентов такого резкого скачка не выявлено, но тенденция к увеличению оценки при увеличении частоты посещений также прослеживается. Минимальные оценки у пациентов, которые крайне редко бывают в поликлинике, а максимальные — у пациентов, посещающих ее более 5 раз в год (табл. 1).

Более строгое отношение к оценке деятельности администрации города (округа) по организации медицинского обслуживания наблюдалось не только в отношении контрольной группы пациентов. Единственный случай (относительно всех ранее исследованных признаков,

факторов и детерминант), когда оценка деятельности администрации города (округа) была выше, чем оценка деятельности конкретной медицинской организации, в группе пациентов с высокой значимостью жизненного приоритета «здоровье» ($3,33 \pm 0,1$ против $3,24 \pm 0,1$ балла). Несмотря на отсутствие достоверных различий с позиций вариационной статистики ($p > 0,05$), этот факт следует отметить и принять во внимание.

Оценка деятельности администрации города (округа) по организации медицинского обслуживания была одинакова в основной и контрольной группах пациентов ($3,33 \pm 0,1$ балла в основной группе и $3,32 \pm 0,11$ балла в контрольной) ($p > 0,05$). Разница в оценках в основной группе составила 0,07 балла, тогда как в контрольной группе 0,13, т. е. в два раза больше, и знак различий отличался. Если в основной группе он был положительным, то в контрольной — отрицательным.

В основной группе пациентов наблюдался стандартный тренд, заключающийся в повышении величины оценок деятельности администрации по организации медицинского обслуживания по мере увеличения частоты обращения в медицинскую организацию. Минимальные оценки регистрировались при редком обращении, а максимальные — при частом (табл. 2). В контрольной группе наблюдался феномен, когда рост оценок при увеличении частоты обращения прерывался резким падением оценок при частоте обращения в медицинскую организацию более 5 раз в год.

Корреляционной зависимости между частотой посещения поликлиники и оценкой деятельности администрации по организации медицинского обслуживания выявлено не было. Коэффициент корреляции между частотой посещения поликлиники и оценкой составил 0,15 в основной группе пациентов и 0,09 — в контрольной. Такие значения коэффициента корреляции свидетельствуют об отсутствии значимой зависимости между исследуемыми параметрами.

Регистрируемые разнонаправленные тренды оценки в зависимости от частоты обращения в медицинские организации оправдывают проведение подробного анализа

Таблица 1. Оценка качества организации деятельности медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в зависимости от частоты ее посещения пациентами с различной иерархической значимостью жизненного приоритета «здоровье»

Table 1. Assessing the quality of organization of the activities of a medical organization providing medical care in an outpatient setting, depending on the frequency of its visits by patients with different hierarchical significance of the life priority "Health"

Частота посещения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях	Основная группа (высокая значимость жизненного приоритета «здоровье»)	Контрольная группа (низкая значимость жизненного приоритета «здоровье»)	Достоверность различий
Крайне редко (менее 1 раза в год)	$3,12 \pm 0,11$	$3,13 \pm 0,11$	$> 0,05$
1–2 раза в год	$3,09 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,08$	$< 0,05$
3–5 раз в год	$3,15 \pm 0,1$	$3,74 \pm 0,07$	$< 0,05$
Более 5 раз в год	$3,72 \pm 0,07$	$3,71 \pm 0,07$	$> 0,05$
Независимо от частоты посещений	$3,24 \pm 0,1$	$3,45 \pm 0,09$	$> 0,05$

Таблица 2. Оценка качества деятельности администрации по организации медицинского обслуживания в зависимости от частоты посещения пациентами с различной иерархической значимостью жизненного приоритета «здоровье» медицинского учреждения, оказывающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях

Table 2. Assessing the quality of the administration's activities in organizing medical care depending on the frequency of visits by patients with different hierarchical significance of the life priority "Health" to a medical organization providing medical care in an outpatient setting

Частота посещения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях	Основная группа (высокая значимость жизненного приоритета «здоровье»)	Контрольная группа (низкая значимость жизненного приоритета «здоровье»)	Достоверность различий
Крайне редко (менее 1 раза в год)	3,16 ± 0,12	3,11 ± 0,13	>0,05
1–2 раза в год	3,22 ± 0,1	3,46 ± 0,09	>0,05
3–5 раз в год	3,31 ± 0,11	3,61 ± 0,08	<0,05
Более 5 раз в год	3,67 ± 0,07	3,0 ± 0,14	<0,05
Независимо от частоты посещений	3,33 ± 0,1	3,32 ± 0,11	>0,05

отношения пациентов основной и контрольной группы к конкретным аспектам деятельности организаций, оказывающих медицинскую помощь амбулаторно.

Отсутствие претензий к организации работы поликлиники чаще отмечалось среди пациентов основной группы, однако различия между группами были недостоверными ($p > 0,05$). Половина пациентов с высокой значимостью жизненного приоритета «здоровье» (50 из 100 опрошенных) не высказали претензий к организации деятельности медицинской организации. Среди пациентов с низкой значимостью жизненного приоритета «здоровье» таких было несколько меньше (45 из 100 опрошенных). Они чаще критиковали режим работы поликлиники (10 и 5 из 100 опрошенных в контрольной и основной группе соответственно) ($p < 0,05$). По остальным аспектам деятельности медицинской организации достоверных различий в частоте высказанных претензий между сравниваемыми группами не было.

Наиболее часто претензии как пациентами основной, так и контрольной группы высказывались в отношении организации работы врачей — участковых и узких специалистов. Каждый пятый пациент (23 и 21 из 100 опрошенных основной и контрольной групп соответственно) был недоволен работой участковых врачей, каждый третий (28 и 29 из 100 опрошенных основной и контрольной групп соответственно) высказывал претензии к организации работы узких специалистов.

В результате общее число высказанных претензий к подразделениям в основной группе составило 76 из 100 опрошенных пациентов, а в контрольной группе — 79 из 100. Одинаковая частота высказанных претензий сочеталась с более высокой оценкой качества организации работы медицинской организации пациентов контрольной группы, что указывает на более положительный настрой пациентов с низкой значимостью жизненного приоритета «здоровье».

Наибольший градиент между оценками был зафиксирован только в отношении режима работы поликлиники ($K_s = -0,36$; $\chi^2 = 1,8$; ДК = $-3,01$) ($p > 0,05$). Используя классический подход определения достоверности

различий, значение критерия χ^2 не достигает критического уровня, однако полученные результаты свидетельствуют о некотором влиянии места в иерархии приоритетов жизненной ценности «здоровье».

Уровень доступности медицинской помощи, по мнению пациентов, является определяющим при выставлении интегральной оценки деятельности медицинской организации. Большинство пациентов основной и контрольной групп считали медицинскую помощь доступной (69 и 67 из 100 опрошенных в основной и контрольной группе соответственно) ($p > 0,05$).

Интегральная оценка качества организации медицинской помощи пациентами основной группы, считавшими медицинскую помощь доступной, составила $3,53 \pm 0,19$ балла, а пациентами контрольной группы — $3,65 \pm 0,18$ балла. Если пациенты считали медицинскую помощь недоступной, то в основной группе их оценка составляла только $2,5 \pm 0,14$ балла, а среди пациентов контрольной группы — $2,33 \pm 0,13$. Разница в оценках составила 1,03 балла среди пациентов основной группы и 1,32 балла среди пациентов контрольной группы.

Еще больше восприятие доступности влияло на величину интегральной оценки деятельности администрации города (округа) по организации медицинского обслуживания. Среди пациентов, которые считали жизненный приоритет «здоровье» весьма значимым, оценка составила $3,65 \pm 0,12$ балла при условии, что они считали медицинскую помощь доступной, и $2,58 \pm 0,07$ балла, если они считали ее недоступной. Разница в оценках составила 1,07 балла. Среди пациентов с низкой значимостью жизненного приоритета «здоровье» оценка деятельности медицинской организации и администрации города (округа) при условии, что они считали медицинскую помощь доступной, не отличалась ($3,65 \pm 0,18$ против $3,65 \pm 0,12$ балла), так же как и в случае рассмотрения ими медицинской помощи как недоступной ($2,33 \pm 0,14$ против $2,58 \pm 0,07$ балла). То есть при восприятии медицинской помощи как недоступной пациенты с низким статусом жизненного приоритета «здоровье» возлагали большую ответственность на медицинскую организацию, а не на администрацию города (округа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общая оценка деятельности организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, не зависит от места в иерархии жизненных приоритетов ценности «здоровье», однако при средней частоте посещений (1–5 раз в год), что является наиболее распространенной характеристикой потребности в амбулаторной медицинской помощи. Оценка качества деятельности такой организации выше в контрольной группе пациентов, т. е. при низкой значимости жизненного приоритета «здоровье».

Пациенты одинаково оценивают деятельность администрации по организации медицинского обслуживания независимо от значимости жизненного приоритета «здоровье» ($3,33 \pm 0,1$ против $3,32 \pm 0,11$ балла). При низкой значимости этого приоритета оценка деятельности администрации города (округа) была выше оценки деятельности конкретной медицинской организации ($3,33 \pm 0,1$ против $3,24 \pm 0,1$ балла). Достоверные различия в оценках пациентов основной и контрольной групп наблюдались среди обращающихся в медицинскую организацию более 3 раз в год.

Несмотря на более высокие интегральные оценки, выставленные пациентами с низкой значимостью

жизненного приоритета «здоровье», и более низкий удельный вес не высказавших претензий к организации деятельности поликлиники, они чаще были недовольны отдельными аспектами организации работы медицинской организации и режиму ее работы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов. С.Н. Черкасов — вклад 25 % (концепция и дизайн исследования, написание текста); А.В. Мартиросов — вклад 25 % (сбор и обработка полученных данных, написание текста); М.Г. Карайланов — вклад 15 % (обработка и анализ полученных данных, написание текста); А.В. Федяева — вклад 20 % (сбор и обработка материалов, написание текста); И.Н. Мороз — вклад 15 % (статистическая обработка данных, обзор литературы). Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Genovese U., Del Sordo S., Pravettoni G., et al. A new paradigm on health care accountability to improve the quality of the system: four parameters to achieve individual and collective accountability // J. Glob. Health. 2017. Vol. 7, N 1. P. 010301. doi: 10.7189/jogh.07.010301
2. Шаповалова М.А., Анопо В.П. Условия реформирования здравоохранения // В мире научных открытий. 2010. № 2–4 (8). С. 159–160. EDN: MUKVFB
3. Meshkov D., Bezmelnitsyna L., Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare // Advances in Systems Science and Applications. 2020. Vol. 20. N 1. P. 114–118. EDN: ZTMDMZ doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864
4. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М., 2010.
5. Munro N., Duckett J. Explaining public satisfaction with health-care systems: findings from a nationwide survey in China // Health Expect. 2016. Vol. 19, N 3. P. 654–666. doi: 10.1111/hex.12429
6. Сараев А.Р., Сахибгареева Э.Х., Черкасов С.Н., Сопова И.Л. Оценка социального статуса потенциального потребителя как условие обеспечения высокой эффективности деятельности медицинской организации // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2013. Т. 2–3, № 12–13. С. 131–132. EDN: UFFQNF
7. Деев И.А., Кобякова О.С., Бойков В.А., и др. Удовлетворенность граждан как индикатор эффективности организационных моделей оказания медицинской помощи в амбулаторном звене // Менеджер здравоохранения. 2020. № 8. С. 35–40. EDN: SWKQYE doi: 10.37690/1811-0185-2020-8-35-40
8. Lehigh B.M., Goshtasbi K., Brown N.J. Predictors of Patient Satisfaction in Spine Surgery: A Systematic Review // World Neurosurg. 2021. N 146. 1160–1170. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.125
9. Александрова О.Ю., Коновалов О.Е., Васильева Т.П., и др. Развитие технологий здоровьесбережения: от индивидуального подхода к семейному // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29, № 6. С. 1470–1474. EDN: DAQVOP doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1470-1474
10. Черкасов С.Н., Киртадзе И.Д. Влияние жизненных приоритетов на самооценку здоровья у населения старших возрастных групп // Общественное здоровье и здравоохранение. 2019. № 1 (61). С. 40–43. EDN: WBJKUS
11. Черкасов С.Н., Киртадзе И.Д. Влияние жизненных приоритетов на качество жизни, связанное со здоровьем, в старших возрастных группах // Бюллетень НЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018. Т. 19, № 4. С. 549–553. EDN: VNBQRA doi: 10.24022/18100694-2018-19-4-549-553
12. Абрамова О.В., Черкасов С.Н., Сопова И.Л. Зависимость уровня физической активности студентов вузов от иерархии их жизненных приоритетов // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 3. С. 61–63. EDN: XUVJQZ
13. Черкасов С.Н., Сопова И.Л., Федяева А.В. Структура жизненных приоритетов у женщин репродуктивного возраста как социальная детерминанта здоровья. В сб.: Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения. Материалы к 24-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Под ред. В.А. Кирюшина. Рязань, 2020. С. 53–59. EDN: ZXVYRK
14. Чаусов А.А., Гребенник Т.К., Шувалова М.П., Приходько Н.А. Жизненные ценности, определяющие медицинскую активность и ценностные ориентации матерей при уходе за их новорожденными детьми // Система ценностей современного общества. 2016. № 50. С. 213–218. EDN: XHSDDP

REFERENCES

1. Genovese U, Del Sordo S, Pravettoni G, et al. A new paradigm on health care accountability to improve the quality of the system: four parameters to achieve individual and collective accountability. *J Glob Health*. 2017;7(1):010301. doi: 10.7189/jogh.07.010301
2. Shapovalova MA, Anopko VP. Conditions for healthcare reform. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2010;(2–4(8)): 159–160. (In Russ.) EDN: MUKVFB
3. Meshkov D, Bezmelnitsyna L, Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare. *Advances in Systems Science and Applications*. 2020;20(1):114–118. EDN: ZTMDMZ doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864
4. Lisitsyn YuP. *Public health and healthcare*. Moscow; 2010. (In Russ.)
5. Munro N, Duckett J. Explaining public satisfaction with health-care systems: findings from a nationwide survey in China. *Health Expect*. 2016;19(3):654–666. doi: 10.1111/hex.12429
6. Saraev AR, Sahibgareeva EH, Cherkasov SN, Sopova IL. Assessment of the social status of a potential consumer as a condition for ensuring high efficiency of the medical organization. *Medical education and professional development*. 2013;2–3(12–13):131–132. (In Russ.) EDN: UFFQNF
7. Deev IA, Kobayakova OS, Boykov VA, et al. Satisfaction of patients as an indicator of the effectiveness of organizational models of providing medical care in the outpatient sector. *Manager of Health Care*. 2020;(8):35–40. (In Russ.) EDN: SWKQYE doi: 10.37690/1811-0185-2020-8-35-40
8. Lehrich M, Goshtasbi K, Brown NJ. Predictors of Patient Satisfaction in Spine Surgery: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2021;146:1160–1170. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.125
9. Aleksandrova OYu, Konovalov OE, Vasilyeva TP, et al. Development of health saving technologies: from an individual approach to family. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2021;29(6):1470–1474. (In Russ.) EDN: DAQVOP doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1470-1474
10. Cherkasov SN, Kirtadze ID. The influence of life priorities on the self-assessment of health in the population of older age groups. *Public Health and Health Care*. 2019;(1(61)):40–43. (In Russ.) EDN: WBJKUS
11. Cherkasov SN, Kirtadze ID. Influence of life priorities on health-related quality of life in older age groups. *Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2018;19(4):549–553. (In Russ.) EDN: VNBQRA doi: 10.24022/18100694-2018-19-4-549-553
12. Abramova OV, Cherkasov SN, Sopova IL. Dependence of the level of physical activity of university students on the hierarchy of their life priorities. *Health & education millennium*. 2017;19(3):61–63. (In Russ.) EDN: XUVJQZ
13. Cherkasov SN, Sopova IL, Fedyaeva AV. The structure of life priorities in women of reproductive age as a social determinant of health. In: Kiryushin VA, ed. Socio-hygienic monitoring of public health. Materials for the 24th All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Ryazan; 2020:53–59. EDN: ZXVYRK
14. Chausov AA, Grebennik TK, Shuvalova MP, Prihodko NA. Vital values determining medical activity and value orientations of mothers when caring for their newborn children. *The value system of modern society*. 2016;50:213–218. (In Russ.) EDN: XHSDDP

ОБ АВТОРАХ

Сергей Николаевич Черкасов, докт. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1664-6802; eLibrary SPIN: 5392-9889;
e-mail: cherkasovsn@mail.ru

Арам Вачаганович Мартиросов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5240-8372; eLibrary SPIN: 1500-8468;
e-mail: dr.martirosov@mail.ru

***Михаил Георгиевич Карайланов**, докт. мед. наук,
доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6584-9492;
eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300;
Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Анна Владимировна Федяева, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8874-0921; eLibrary SPIN: 4383-7594;
e-mail: orgzdravotdel@gmail.com

Ирина Николаевна Мороз, докт. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7430-3237; eLibrary SPIN: 2933-9746;
e-mail: moroz_iri@bk.ru

AUTHORS' INFO

Sergey N. Cherkasov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-1664-6802; eLibrary SPIN: 5392-9889;
e-mail: cherkasovsn@mail.ru

Aram V. Martirosov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5240-8372; eLibrary SPIN: 1500-8468;
e-mail: dr.martirosov@mail.ru

***Mikhail G. Karailanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6584-9492;
eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300;
Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Anna V. Fedyaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8874-0921; eLibrary SPIN: 4383-7594;
e-mail: orgzdravotdel@gmail.com

Irina N. Moroz, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-7430-3237; eLibrary SPIN: 2933-9746;
e-mail: moroz_iri@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

Assessment of the social effectiveness of providing medical care to patients with a cardiological profile using the method of remote monitoring of blood pressure

Svetlana A. Fedotkina^{1, 2}, Mikhail G. Karailanov^{1, 3}¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Assessing social efficiency currently plays a key role in improving the organization of medical care to citizens. Satisfaction with medical care provided is an indicator of the availability of medical care and the effectiveness of healthcare in general.

AIM: To assess the social effectiveness of medical care using the method of remote monitoring of blood pressure in cardiac patients based on the results of remote monitoring.

MATERIALS AND METHODS: The study materials included data from an anonymous sociological survey of 200 patients who were under dispensary observation and had a history of periods of deterioration in the functional state of the cardiological profile. The questionnaire offered to patients contained six establishing questions, each of which was distributed on a scale balanced from extreme positive to extreme negative assessment.

RESULTS AND DISCUSSION: Before conducting remote monitoring, the level of awareness of patients about their own health status, preventive measures, and the use of devices for remote transmission of blood pressure data from the patient to the doctor was investigated. Subsequently, to increase patient awareness, additional information materials on the procedure for interaction between patients and medical workers, as well as about risk factors for the development of cardiovascular diseases and complications from them.

The sociological survey was conducted to summarize the results of remote monitoring of patients' blood pressure and was aimed at studying patients' opinions on changes in the organization of medical care provided in outpatient settings.

CONCLUSION: The data obtained showed that, in general, the degree of achievement of social results after remote blood pressure monitoring increased by 61.0%. Undoubtedly, such an increase in patient satisfaction was achieved as a result of the redistribution of responsibilities between doctors and nurses, as well as a result of well-established participatory interaction between medical workers and patients in terms of remote monitoring of dispensary groups of cardiac patients, instruction in the method of measuring blood pressure and monitoring its indicators in electronic form.

Keywords: health care; medical help; outpatient settings; patients with arterial hypertension; School of remote blood pressure monitoring; social efficiency; working age.

To cite this article

Fedotkina SA, Karailanov MG. Assessment of the social effectiveness of providing medical care to patients with a cardiological profile using the method of remote monitoring of blood pressure. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):159–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

Received: 27.10.2023

Accepted: 08.01.2024

Published: 28.06.2024

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

Оценка социальной эффективности оказания медицинской помощи пациентам кардиологического профиля с применением метода дистанционного мониторинга артериального давления

С.А. Федоткина^{1, 2}, М.Г. Карайланов^{1, 3}¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Оценка социальной эффективности в настоящее время играет ключевую роль в совершенствовании организации оказания медицинской помощи гражданам. Удовлетворенность оказанной медицинской помощью является показателем ее доступности и эффективности здравоохранения в целом.

Цель: оценка социальной эффективности медицинской помощи с применением метода дистанционного мониторинга артериального давления пациентам кардиологического профиля.

Материалы и методы. Использованы данные анонимного социологического опроса 200 пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением и имевших в анамнезе периоды ухудшения функционального состояния кардиологического профиля. Предложенная пациентам анкета содержала шесть констатирующих вопросов, ответы на которые были распределены по шкале, сбалансированной от крайне позитивной к крайне негативной оценке.

Результаты. Перед проведением дистанционного мониторинга был исследован уровень информированности пациентов о состоянии собственного здоровья, профилактических мероприятиях, применении устройств дистанционной передачи данных артериального давления от пациента врачу. В дальнейшем для повышения информированности пациентов на сайтах двух городских поликлиник г. Санкт-Петербурга (№ 19 и 91) в рамках школы дистанционного мониторинга артериального давления были размещены дополнительные информационные материалы по порядку взаимодействия пациентов и медицинских работников, а также о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и вызываемых ими осложнениях. Социологический опрос проводился для подведения итогов дистанционного мониторинга артериального давления пациентов и изучения их мнения об изменениях в организации медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях.

Заключение. Полученные данные показали, что в целом степень достижения социального результата после проведения дистанционного мониторинга артериального давления увеличилась на 61,0 %.

Несомненно, такого роста удовлетворенности пациентов удалось добиться перераспределением обязанностей между врачами и средним медицинским персоналом, а также в результате налаженного партисипативного взаимодействия между медиками и пациентами в части дистанционного наблюдения за диспансерными группами кардиологических пациентов, проведения инструктажа по методике измерения артериального давления и контроля за его показателями в электронном виде.

Ключевые слова: амбулаторные условия; здравоохранение; медицинская помощь; пациенты с артериальной гипертензией; социальная эффективность; трудоспособный возраст; школа дистанционного мониторинга артериального давления.

Как цитировать

Федоткина С.А., Карайланов М.Г. Оценка социальной эффективности оказания медицинской помощи пациентам кардиологического профиля с применением метода дистанционного мониторинга артериального давления // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

利用远程血压监测方法评估心脏病患者医疗护理的社会效益

Svetlana A. Fedotkina^{1, 2}, Mikhail G. Karailanov^{1, 3}

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

摘要

论证。目前，社会效益评估在改善公民医疗组织方面发挥着关键作用。对所提供的医疗服务的满意度是衡量医疗服务的可获得性和总体有效性的指标。

目的：利用远程监测心脏病患者血压的方法，评估医疗护理的社会效益。

材料和方法。本研究使用了一项匿名社会学调查的数据，调查对象是 200 名接受诊疗观察的患者，他们都曾有过心脏功能状况恶化的经历。患者提供的问卷包含六个陈述性问题，这些问题的答案按从极度肯定到极度否定的评价比例进行分配。

结果。在进行远程监测之前，调查了患者对自身健康状况、预防措施以及使用远程血压数据传输设备从患者到医生的认识水平。为了提高患者的认识，作为远程血压监测学校的一部分，在圣彼得堡两家市立综合医院（第 19 和 91 号）的网站上发布了关于患者与医务工作者之间互动程序的补充信息资料。发布的材料还涉及心血管疾病及其并发症的风险因素。进行社会学调查是为了总结远程监测患者血压的结果，并研究他们对门诊医疗组织变化的看法。

结论。研究结果表明，总体而言，远程血压监测后的社会成果实现程度提高了 61.0%。毫无疑问，患者满意度的提高是通过医生和护理人员之间的责任重新分配实现的。此外，医生和患者之间建立了互动关系，对诊室的心脏病患者进行远程监测，并指导他们使用电子方式测量和监测血压。

关键词：门诊；保健；医疗护理；动脉高血压患者；社会效益；工作年龄；远程血压监测学校。

To cite this article

Fedotkina SA, Karailanov MG. 利用远程血压监测方法评估心脏病患者医疗护理的社会效益. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):159–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622771>

收到: 27.10.2023

接受: 08.01.2024

发布日期: 28.06.2024

BACKGROUND

Currently, the state policy in health care is aimed at developing patient-oriented elements of the organization of medical care according to the principles of 4P medicine [1–4]. The patients' opinions are a reference point for the improvement of the health care system [5]. Accessibility of medical care remains the indicator of social efficiency, with the satisfaction index as a common indicator [3].

Increasing patient satisfaction with the provided medical care is a priority of the Health Care Development Program. The study of patients' opinions is beneficial for identifying positive and negative trends and factors influencing the realization of patients' expectations when receiving medical services and taking prompt organizational and corrective measures.

Sociological surveys are the most informative method of studying the subjective opinions of patients regarding the organization of medical care. They are crucial because changes in the organization of health care, based on their results, are scientifically justified [5–7].

The need to ensure accessibility and improve the quality of medical care for individuals with cardiovascular diseases prompted the current study. This included the rational use of resources of medical organizations, especially human and technical resources, and the active use of information systems and elements of lean production [4, 8, 9].

The present study aimed to evaluate the social efficiency of medical care using remote blood pressure (BP) monitoring in cardiology patients.

MATERIALS AND METHODS

Data from a sociological survey conducted from 2018 to 2022 as part of a scientific study using remote BP monitoring of patients in the outpatient observation group were used. The work was initiated by the staff of the Department of Health Care Organization and Public Health according to the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kirov Military Medical Academy.

The sample included questionnaire responses of the patients who participated in the remote BP monitoring programs of Polyclinics No. 19 and 91.

The study considered the increased demand of cardiology patients for medical services during the COVID-19 pandemic, and resulting increased burden on the district service to perform preventive measures, such as medical check-ups and examinations, against the general background of insufficient staffing of medical personnel.

The implementation of the study was facilitated by the redistribution of responsibilities between physicians and nurses regarding remote monitoring of outpatient

cardiology groups, training in BP measurement techniques, and electronic BP monitoring.

Anonymous questioning of patients was conducted at the beginning and end (as patients' BP values stabilized) of the study using a specially designed questionnaire to assess the results of changes in the organization of medical care in outpatient settings. Patients who provided voluntary informed consent were asked to answer several questions reflecting their level of satisfaction with various aspects of the medical care organization.

The subject of the study was the respondents' opinion on changes in the availability and quality of medical care provided in outpatient settings. The survey assessed the subjective judgments of patients with arterial hypertension on the treatment outcomes and preventive measures and their satisfaction with the results of remote BP monitoring as part of a high-risk strategy.

The results of the survey were processed using factor analysis, which allows for the identification of aggregate variables that affect the respondents' answers. The present study used a table with initial data for factor analysis, which included the respondents' answers. Subsequently, the relationship between the selected factors and additional variables was analyzed, which enabled us to ascertain which values of factor variables were most pronounced according to one or another criterion and test the hypothesis of independence of the signs.

The results were statistically processed using a personal computer running the Microsoft Windows 7 operating system and the Microsoft Excel 2013 software and standard StatSoft Statistica 10 application program package.

Methodology for remote transmission of self-reported BP measurements: The decision to participate in the study was made by the patients and their physician after a joint discussion. During the study, the participants used personal smart medical devices or electronic automatic tonometers of the same model (UA 911BT-(C), A&D, Japan), which were provided during the observation period, with the possibility of remote transmission of measurement results via a contactless Bluetooth connection and mobile application for patients on Android and IOS. BP values were transmitted in the usual way by pressing a button on the device, which is extremely advantageous for elderly people and patients with cognitive impairment.

The MedM RPM platform and personal health monitoring diary applications were utilized. The mobile application was a form with three fields for entering systolic BP, diastolic BP, and heart rate.

The patient used an automated tonometer to transmit BP data via the Internet to the remote monitoring center, which was stored in an encrypted format in a cloud database on the doctor's computer.

The measurement method was oscillometric, classified as accuracy class A/A. The program is recommended

for clarifying the presence or absence of arterial hypertension, verifying the diagnosis, and determining treatment.

The frequency of measurements was identified by remote monitoring 2 times a day, on average, with patients in the resting state. Intermediate monitoring of BP was performed by medical personnel. The patient received reminders about the need to measure BP and take medication and recommendations for therapy correction (phone call) via SMS messages.

The patient's mobile application was mainly for interacting with the tonometer or watch sensors. After measuring BP, the results were displayed to the user and sent to the server.

The doctor's application is designed to display patients' data and their measurement results in graphs and statistical diagrams, which allows for the analysis of the dynamics of the patient's condition for a given sample.

RESULTS

The organization of medical care with the use of remote BP monitoring was tested at the population level.

At the outset of the study, a retrospective analysis of primary medical records and patient follow-up revealed drawbacks in the organization of dispensary dynamic monitoring. These manifested as inadequate control over the health status of patients in health groups II and IIIa and a decline in functional status in 60% of observed patients (i.e., cases of acute myocardial infarction and acute cerebral circulatory failure).

The most common causes of complications were low motivation among patients to prevent disease risk factors, insufficient information about preventive measures, and inadequate procedures for monitoring cardiology patients in dispensaries, including the use of devices for remote transmission of BP data from the patient to the doctor.

Considering these circumstances, a decision was made to implement changes in the organization of medical care for cardiology patients. The focus was placed on remote BP monitoring as a pivotal component in cardiovascular disease prevention and regulator of patients' adherence to therapy.

Such changes in work with cardiology patients were based on participative interaction of all participants of the treatment and prevention process and on making organizational decisions on redistribution of functional responsibilities of medical workers. This helps increase the social effectiveness of medical care. Patients' satisfaction with provided medical services and quality of medical care in outpatient settings increased.

The main work with the patients was assigned to the nursing staff (i.e., issuing a registration card; filling out the patient's personal account, if necessary; educating

the patient; filling out the necessary paper documentation; entering information into the electronic system on the patient's placement for monitoring and equipment receipt/transfer; conducting a telephone survey; checking the remote monitoring indicators; filling in the necessary documentation for outpatient monitoring programs (depending on the program); reacting in case of destabilization of the patient's condition: calling the patient, close relatives, or other legal representatives; recording the patient for a medical consultation using telemedicine technologies; calling an ambulance in case of a situation requiring emergency intervention).

The functions of physicians providing medical care with the use of remote BP monitoring were minimized to its prescription, medical consultation using telemedicine technologies, filling out the necessary documentation, and timely response in case of destabilization of the patient's condition.

To assess patient satisfaction with the organization of follow-up dynamic care, an online survey of patients selected for participation in the study was conducted.

The sociological study included 200 patients of working age and older who were under follow-up care and had a history of functional decline. They were later enrolled in the remote BP monitoring school (Figure).

The largest proportion of respondents were aged 31–50 years (45.9%), followed by those aged 18–30 years (25.2%). The mean age of respondents was 42.9 ± 12.8 years for men and 40 ± 21 years for women.

Prior to remote monitoring, patients' awareness of their own health status (e.g., knowledge of optimal BP values, health group, and body mass index), preventive measures (e.g., follow-up care, health centers, etc.), and the use of devices for remote transmission of BP data from the patient to the doctor were evaluated.

The respondents demonstrated a high level of awareness regarding their own health status. However, they exhibited lesser knowledge about the organization of cardiovascular disease prevention through remote BP data transmission devices. Among the middle-aged (31–50 years old) and older respondents (predominantly women), a notable presence of awareness about their health and preventive measures (i. e., follow-up care, health centers) was determined. This contrasts with the findings observed among the respondents aged 18–30 years who demonstrated a lesser level of awareness about these topics.

Conversely, young respondents (18–30 years old) were most likely aware of the use of devices for remote transmission of BP data from patient to the doctor, and older respondents were least likely to be aware of this information. Knowledge of the use of such devices differed between men and women (65.0% and 45.2%, respectively).

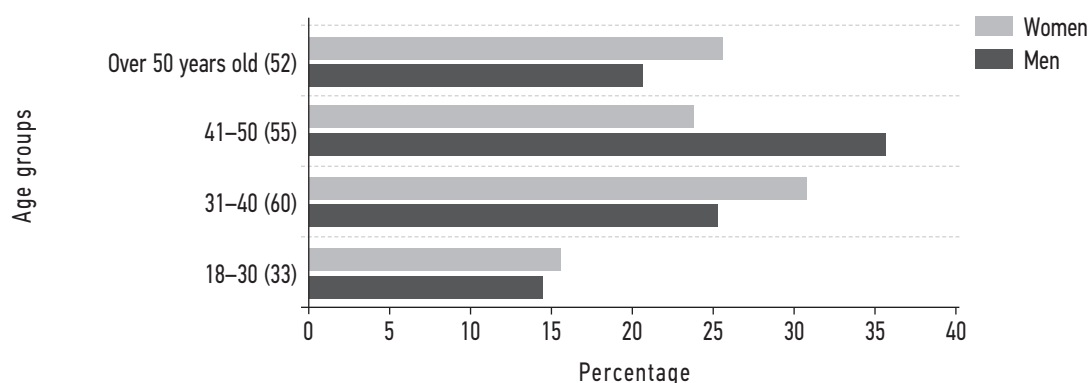


Figure. Gender and age characteristics of respondents of working age who applied to the School of remote monitoring of blood pressure, %
Рисунок. Половозрастная характеристика респондентов трудоспособного возраста, обратившихся в Школу дистанционного мониторингирования артериального давления, %

Data analysis revealed that 10%–15% of respondents to the above questions had no information about common risk factors of the disease.

Additional information regarding the interaction between patients and medical professionals and risk factors for cardiovascular diseases and associated complications has been made available on the websites of Polyclinics No. 19 and 91. This is part of a wider initiative to raise awareness of remote BP monitoring and ensure its effectiveness.

The survey was conducted via the Internet using Google Forms. The questionnaire presented to the patients included a series of statements, the responses to which were distributed on a scale ranging from extremely positive to extremely negative assessments. A list of answer options were provided, from which patients could select one: satisfied, satisfied rather than dissatisfied, somewhat dissatisfied, not satisfied, and difficult to answer.

At the end of the study, patient satisfaction with the modifications to the medical care organization resulting from the implementation of remote BP monitoring, in comparison to traditional outpatient care, was evaluated (Table 1).

A comparative analysis demonstrated a positive trend in patient satisfaction/dissatisfaction indicators across all criteria as a consequence of remote BP monitoring.

The level of patient satisfaction was determined for each criterion listed in Table 1 using the following formula:

$$\text{satisfaction} = \frac{\text{number of satisfaction cases}}{\text{number of assessed cases}} \times 100$$

The level of satisfaction with the organization of outpatient monitoring following the implementation of remote BP monitoring increased by 91.0%, and the level of dissatisfaction decreased by 22.0% (to 1.5% of the

number of respondents). This increase was due to a reduction in the number of patients who found the question difficult to answer.

The proportion of respondents who expressed satisfaction with the availability of health information increased by 49.0%, whereas the proportion who expressed dissatisfaction decreased by 21.5% (to 1.0% of respondents). The level of satisfaction with the availability of information on risk factors increased by 40%, and the level of dissatisfaction decreased to 0% (i.e., by 52.5%).

Furthermore, no patients expressed dissatisfaction with their interactions with physicians following remote BP monitoring. The number of respondents indicating dissatisfaction with this indicator decreased by 70%, whereas satisfaction with the indicator increased by 66.5%.

Following the study, patients expressed satisfaction with the organization of dispensary dynamic monitoring through the use of remote BP monitoring and indicated willingness to recommend the school of remote BP monitoring. This is evidenced by the observed increase in satisfaction rates by 51.0% and 65.0% according to these criteria, accompanied by a decrease in dissatisfaction by 36.0% and 45.0%, respectively.

No significant differences were found in patient satisfaction/dissatisfaction between the age groups of patients.

The social effectiveness index was calculated as the sum of the mean scores. The maximum level of social effectiveness should be 100%.

Data analysis before and after the study showed that the degree of social outcome achievement increased significantly (from 26.0% to 87.8%) (Table 2).

The data obtained revealed that the degree of social outcome achievement after remote BP monitoring increased by 61.0%. Additionally, the number of patients who were confident in their answers increased significantly at the end of the study. This is evidenced by the data in the "difficult to answer" column.

Table 1. Results of patient satisfaction before and after remote monitoring of blood pressure, %

Таблица 1. Результаты удовлетворенности пациентов до и после проведения дистанционного мониторингирования АД, %

Criteria	Satisfied			Not satisfied			Difficult to answer
	rather yes	yes	total	rather yes	yes	total	
Before remote BP monitoring							
Organization of follow-up care	1.0	8.0	9.0	0.4	19.5	23.5	67.5
Availability of health information	35.5	7.0	42.5	08.5	14.0	22.5	35.0
Availability of information on risk factors	32.5	07.5	40.0	30.0	22.5	52.5	07.5
Doctor–patient interaction	04.5	19.0	23.5	31.5	39.0	70.5	6.0
Willingness to recommend a school for remote BP monitoring	1.5	6.0	7.5	37.5	40.0	67.5	25.0
Remote BP monitoring	7.0	27.0	34.0	31.5	14.5	46.0	20.0
After remote BP monitoring							
Organization of follow-up care	39.5	55.5	95.0	6.0	0.00	1.5	3.5
Availability of health information	16.5	75.0	91.5	1.0	0.0	1.0	7.5
Availability of information on risk factors	5.0	87.5	92.5	0.0	0.0	0.0	7.5
Doctor–patient interaction	10.0	80.0	90.0	0.0	0.0	0.0	10.0
Willingness to recommend a school for remote BP monitoring	1.0	71.5	72.5	22.5	0.0	22.5	5.0
Remote BP monitoring	2.0	83.0	85.0	10.0	0.0	10.0	5.0

Table 2. Changes in the level of patient satisfaction before and after remote monitoring of blood pressure, %

Таблица 2. Изменение уровня удовлетворенности пациентов до и после проведения дистанционного мониторингирования АД, %

Period	Answer options		
	Satisfied	Not satisfied	Difficult to answer
Beginning	26.0	47.0	26.8
Ending	87.8	5.8	6.4
Value difference	61.8	41.2	20.4

Moreover, such an increase in patient satisfaction was achieved in specially created conditions of the ongoing study with the use of telemedicine technologies and established participatory interaction between medical staff and patients and because of the redistribution of responsibilities between doctors and nurses regarding remote monitoring of outpatient groups of cardiology patients.

CONCLUSIONS

The sociological survey was a summary of the results of the conducted remote monitoring of patients' BP and was aimed at studying their opinions about changes in the organization of medical care provided in outpatient settings.

At the beginning of the study, the level of patients' awareness of their own health status (knowledge of optimal BP values, health group, and body mass index), preventive measures (follow-up care, health centers, etc.), and the use of devices for remote transmission of BP data from the patient to the doctor were determined.

The results of the survey before and after remote BP monitoring showed an increase in the degree of achievement of social outcomes to 61.0%. This increase in patient satisfaction was due to the redistribution of responsibilities between doctors and nurses and the established participatory interaction between medical staff and patients.

Based on the results of the scientific study, recommendations for the use of remote BP monitoring in ambulatory patients are indicated in several areas, including

a set of measures to improve the organization of follow-up care of cardiology patients.

The organization of remote BP monitoring schools and regular remote information events with patients on their platform will strengthen the prevention of socially significant diseases and increase the adherence to treatment of outpatients. Redistribution of functional responsibilities between doctors and nurses improves the quality and efficiency of follow-up care.

REFERENCES

1. Artemyeva MA. Patient satisfaction with medical care in various conditions of its provision. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(3):389–399. (In Russ.) EDN: ZFMGSN doi: 10.23888/HMJ20173389-399
2. Paltsev M, Belushkina NN, Chaban EA. 4P-medicine as a new model of healthcare in the Russian Federation. *Healthcare Management: News. Views. Education. VSHOUZ Bulletin*. 2015;2(2):48–54. (In Russ.) EDN: WALZKV
3. Pchelina NV, Pozdeeva TV. Study of patient satisfaction in primary care medical organizations as a subjective criterion for the quality of medical care. In: *Actual problems of health management of the population. Collection of scientific papers of the Fourth All-Russian Scientific and Practical Conference*. Nizhny Novgorod. 2021:82–86. (In Russ.) EDN: VBKAML
4. Karailanov MG, Rusev IT, Prokin IG, et al. Efficient use of hospital-replacing technologies in the provision of primary health care. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;4(56):152–157. (In Russ.) EDN: XHUBRV
5. Karailanov MG, Fedotkina SA. Organizational and methodological approach to assessing the effectiveness of primary health care at

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source: No funding was provided for this study.

Conflict of interest: The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution: All authors contributed substantially to the study and article, read and approved the final version before publication.

the present stage. *In the world of scientific discoveries*. 2016;(8(80)):63–80. (In Russ.)

6. Sabgayda TP, Ivanova AE, Tarasov NA, et al. Diseases of the circulatory system of Muscovites during the COVID-19 epidemic according to the analysis of multiple causes of death. In: *Proceedings of the Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management*. Moscow; 2020:20–26. (In Russ.) EDN: SVJLZX
7. Cherkasov SN, Volkova OA. On the issue of rational management of resources of medical organizations. *Problems of standardization in healthcare*. 2017;(5–6):27–34. (In Russ.) EDN: ZBIFLT
8. Fedotkina SA, Khugaeva EV. Awareness of the population about cardiovascular factors in the development of diseases as a result of the application of a population strategy. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023;15(2):178–194. (In Russ.) doi: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-178-194
9. Khugaeva EV. Remote monitoring of blood pressure as an element of personalized medicine. *International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences*. 2023;(1):68–79. (In Russ.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева М.А. Удовлетворенность пациентов медицинской помощью в различных условиях ее предоставления // Наука молодых (eruditio juvenium). 2017. Т. 5, № 3. С. 389–399. EDN: ZFMGSN doi: 10.23888/HMJ20173389-399
2. Пальцев М., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации // Орг-здрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2015. № 2 (2). С. 48–54. EDN: WALZKV
3. Пчелина Н.В., Поздеева Т.В. Изучение удовлетворенности пациентов медицинских организаций ПМСП как субъективного критерия качества оказания медицинской помощи. В сб.: *Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Сборник научных трудов четвертой Всероссийской научно-практической конференции*. Н. Новгород, 2021. С. 82–86. EDN: VBKAML
4. Карайланов М.Г., Русев И.Т., Прокин И.Г., и др. Рациональное использование стационарозамещающих технологий при оказании первичной медико-санитарной помощи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 4 (56). С. 152–157. EDN: XHUBRV
5. Карайланов М.Г., Федоткина С.А. Организационно-методический подход к оценке эффективности первичной медико-

санитарной помощи на современном этапе // В мире научных открытий. 2016. № 8 (80). С. 63–80.

6. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Тарасов Н.А., и др. Болезни системы кровообращения москвичей в период эпидемии COVID-19 по данным анализа множественных причин смерти. В сб.: *Труды Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента*. М., 2020. С. 20–26. EDN: SVJLZX
7. Черкасов С.Н., Волкова О.А. К вопросу рационального управления ресурсами медицинских организаций // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2017. № 5–6. С. 27–34. EDN: ZBIFLT
8. Федоткина С.А., Хугаева Э.В. Информированность населения о кардиоваскулярных факторах развития заболеваний как результат применения популяционной стратегии // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, № 2. С. 178–194. doi: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-178-194
9. Хугаева Э.В. Дистанционное мониторирование артериального давления как элемента персонализированной медицины // *International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences*. 2023. № 1. С. 68–79.

AUTHORS' INFO

Svetlana A. Fedotkina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-3077-443X; eLibrary SPIN: 1867-5544; ResearcherID: N-2513-2013; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

***Mikhail G. Karailanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6584-9492; eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300; Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОБ АВТОРАХ

Светлана Александровна Федоткина, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3077-443X; eLibrary SPIN: 1867-5544; Researcher ID: N-2513-2013; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

***Михаил Георгиевич Карайланов**, докт. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6584-9492; eLibrary SPIN: 7110-9788; Scopus Autor ID: 23473000300; Researcher ID: J-1471-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

Immunophenotyping of a population of cultured human umbilical cord cells from Wharton's jelly

Vladimir E. Chernov¹, Margarita O. Sokolova¹, Arina A. Kokorina¹, Galina I. Pendinen²¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Federal Research Center N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Against the background of many existing methods of defect replacement in post-traumatic injuries the methods of repair of damaged tissues based on methods using products of tissue engineering and cultures of artificially cultured human cells are becoming more and more widespread in medical practice. The literature reports weak immunogenic activity of human umbilical cord tissues, which makes these cells promising components of regenerative medicine products. Due to possible errors in explant selection and cell transformation in the process of cultivation, it is necessary to reliably determine the phenotype of cells obtained as a result of tissue explantation and their further cultivation. Thus, the specificity of obtaining multipotent mesenchymal cells from human umbilical cord Wharton's stool tissues requires reliable identification of the type of the obtained cells.

AIM: To obtain reliable features of mesenchymal stem cells in the cell population obtained from human umbilical cord stool tissue.

MATERIAL AND METHODS: Methods of cell cultivation, flow cytofluorimetry, immunocytochemistry for determination of surface and intracellular markers of mesenchymal stem cells were used in the study.

RESULTS: In the course of work on the identification of cells of the population obtained by culturing explants from human umbilical cord Wharton's stool, the heterogeneity of the type of cells constituting the cell population was established. Most of them are mesenchymal stem cells carrying fluorescent markers CD45, CD73, CD34, CD29, CD90, CD44, CD105, which agrees with the immunophenotype of mesenchymal stem cells defined by the International Society for Cell Therapy. The ratio of the applied markers allows us to refer the population of cells obtained by direct explantation of Wharton's gelatin tissue fragments to mesenchymal stem cells. Visual control confirmed the localisation of labelled antibodies on the surface of cultured cells. And also it was shown that there were no vascular muscle cells in the obtained culture.

CONCLUSION: As a result of experiments on identification of the cells obtained during explantation of Wharton's jelly tissue fragments and their further cultivation, their belonging to mesenchymal stem cells was established by immunofluorescence cytophotometry.

Keywords: culturing; cytophotometry; explant; human bud; immunofluorescence; mesenchymal stem cells; mucous connective tissue of the umbilical cord; Wharton's jelly.

To cite this article

Chernov VE, Sokolova MO, Kokorina AA, Pendinen GI. Immunophenotyping of a population of cultured human umbilical cord cells from Wharton's jelly. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):167–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

Received: 21.12.2023

Accepted: 09.04.2024

Published: 28.06.2024

УДК 57.085.2/576.08

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

Иммунофенотипирование популяции культивируемых клеток слизистой соединительной ткани (вартонова студня) пуповины человека

В.Е. Чернов¹, М.О. Соколова¹, А.А. Кокорина¹, Г.И. Пендинен²¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. На фоне множества способов замещения дефектов при посттравматических повреждениях все более широкое распространение в медицинской практике получают приемы репарации поврежденных тканей, основанные на методах, использующих продукты тканевой инженерии и культур искусственно культивируемых клеток человека. В литературе сообщается о слабой иммуногенной активности тканей пуповины человека, что делает эти клетки перспективными компонентами продуктов регенеративной медицины. В связи с возможной спонтанной трансформацией клеток в процессе культивирования и ошибками при отборе экспланта необходимо достоверное определение фенотипа клеток, полученных в результате эксплантации ткани и дальнейшего их культивирования. Таким образом, специфика получения мультипотентных мезенхимальных клеток из слизистой соединительной ткани пуповины человека, называемой также вартонов студень, требует достоверной идентификации типа полученных клеток.

Цель. Выявление наличия мезенхимальных стволовых клеток в клеточной популяции, полученной из слизистой соединительной ткани пуповины человека с использованием иммуноферментного маркирования.

Материал и методы. В исследовании использовали методы культивирования клеток, проточной цитофлуориметрии, иммуноцитохимии для определения поверхностных и внутриклеточных маркеров мезенхимальных стволовых клеток.

Результаты. При проведении работы по идентификации клеток популяции, полученной при культивировании эксплантов из слизистой соединительной ткани пуповины человека, установлена неоднородность типа клеток, составляющих популяцию. Большинство из них несут флуоресцентные метки CD45, CD73, CD34, CD29, CD90, CD44, CD105, что согласуется с иммунофенотипом мезенхимальных стволовых клеток, определенным Международным обществом по клеточной терапии. Соотношение примененных маркеров позволяет отнести популяцию клеток, полученную методом прямой эксплантации фрагментов слизистой соединительной ткани, к мезенхимальным стволовым клеткам. Визуальный контроль подтвердил локализацию меченных антител на поверхности культивируемых клеток. Также показано, что в полученной культуре отсутствуют мышечные клетки кровеносных сосудов.

Заключение. В результате экспериментов по идентификации клеток, полученных при эксплантации фрагментов слизистой соединительной ткани, и дальнейшего их культивирования, методом иммунофлуоресцентной цитометрии установлена их принадлежность к мезенхимальным стволовым клеткам.

Ключевые слова: вартонов студень; иммунофлуоресценция; культивирование; мезенхимальные стволовые клетки; пуповина человека; слизистая соединительная ткань пуповины; цитометрия; эксплант.

Как цитировать

Чернов В.Е., Соколова М.О., Кокорина А.А., Пендинен Г.И. Иммунофенотипирование популяции культивируемых клеток слизистой соединительной ткани (вартонова студня) пуповины человека // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 167–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

培养的人脐带粘膜结缔组织（Vartanov）细胞群的免疫表型

Vladimir E. Chernov¹, Margarita O. Sokolova¹, Arina A. Kokorina¹, Galina I. Pendinen²

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Federal Research Center N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources, Saint Petersburg, Russia

摘要

论证。在创伤后缺损替代方法层出不穷的背景下，利用组织工程产品和人工培养的人体细胞修复受损组织的方法在医疗实践中越来越广泛。文献报道，人类脐带组织的免疫原性很弱，这使得这些细胞成为再生医学产品中很有前途的成分。由于细胞在培养过程中可能发生自发转化，以及外植体选择过程中的误差，因此有必要对组织外植体及其进一步培养过程中获得的细胞表型进行可靠的鉴定。因此，从人体脐带粘膜结缔组织（也称为Vartons果冻）中获得多能间充质细胞的特异性需要对获得的细胞类型进行可靠的鉴定。

目的 利用免疫酶标记法检测从人类脐带粘膜结缔组织中获取的细胞群中是否存在间充质干细胞。

材料和方法。该研究采用细胞培养、流式细胞荧光测定法和免疫细胞化学法来确定间充质干细胞的表面和细胞内标志物。

结果。在鉴定从人体脐带粘膜结缔组织培养中获得的群体细胞的工作中，确定了构成群体的细胞类型的异质性。它们中的大多数都带有荧光标记 CD45、CD73、CD34、CD29、CD90、CD44、CD105，这与国际细胞治疗学会（International Society for Cell Therapy）定义的间充质干细胞的免疫表型一致。根据应用标记物的比例，我们可以将粘膜结缔组织片段直接外植获得的细胞群归属于间充质干细胞。肉眼观察证实了标记抗体在培养细胞表面的定位。结果还表明，培养物中没有血管肌肉细胞。

结论。通过对粘膜结缔组织碎片外植并进一步培养获得的细胞进行鉴定实验，通过免疫荧光细胞光度法确定其属于间充质干细胞。

关键词：Vartanov果冻；免疫荧光；培养；间充质干细胞；人脐带；脐带粘膜结缔组织；细胞光度法；外植体。

To cite this article

Chernov VE, Sokolova MO, Kokorina AA, Pendinen GI. 培养的人脐带粘膜结缔组织（Vartanov）细胞群的免疫表型. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):167–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624871>

收到: 21.12.2023

接受: 09.04.2024

发布日期: 28.06.2024

Currently, various methods for isolation and cultivation of mesenchymal stem cells (MSCs) and their use in clinics have been reported in the literature [1]. MSC transplantation stimulates regeneration of bone tissue, skin, myocardium, peripheral nervous system, skeletal muscle, and liver tissue, and MSCs serve as a source of growth factors and cytokines [2]. The decisive aspect that plays an important role in the selection of artificial biomedical materials is the influence of the implant on the regeneration processes of the recipient's damaged tissues, its immunomodulatory properties [3]. Among the techniques for replacing defects in posttraumatic injuries, those involving the use of tissue engineering products and artificially cultured human cells are becoming increasingly prevalent in medical practice. In such cases, the use of the patient's own tissues or tissues with low immunogenicity is advantageous. Several publications have reported the weak immunogenic activity of human umbilical cord tissues [5]. In this regard, human umbilical cord Wharton's jelly stem cells (HWJSCs) are a promising source of MSCs. There are various studies on the application of HWJSCs and other umbilical cord tissues. However, there is a need for a systematic approach to organize and select the optimal variants of laboratory and technological solutions for reproducible MSC cultivation [6, 7]. Many researchers have proposed the use of human umbilical cord mucosa as an alternative source of MSCs. Given that HWJSC is the tissue of the provisional organ — the umbilical cord — procedures involving it is subject to minimal ethical restrictions. Furthermore, obtaining explants from HWJSC is performed using a non-invasive method. The process of acquiring such explants includes dissecting the surrounding tissue, including the vein and artery of the umbilical cord. This may cause explanting of tissue fragments of other types along with HWJSCs, resulting in the acquisition of cells with a different status than that of MSCs. Owing to possible errors in explant selection and cell transformation during the cultivation process, the phenotype of cells obtained as a result of tissue explantation and during their further cultivation should be determined. The International Society for Cell Therapy has defined the immunophenotype of MSCs as CD90+, CD105+, CD44+, CD29+, CD105+, CD73+, CD166+, CD45–, and CD34– [9]. The most effective method in determining characteristic cell surface proteins is the fluorescence method [10]. In the present study, the surface markers CD45, CD73, CD34, CD29, CD90, CD44, and CD105 were identified and the presence of vascular muscle tissue cells was assessed using the specific cytoskeletal marker alpha-actin in the population of cells derived from HWJSCs.

This study aimed to identify MSCs in the cell population obtained from HWJSCs using immunoenzymatic labeling.

Objectives of the study:

1) To demonstrate the absence of vascular smooth muscle cells in the obtained culture and perform immunohistochemical staining for the presence of smooth muscle actin (alpha-smooth muscle actin, α -SMA) in the cytoskeleton of the cells of the studied population

2) To examine the obtained cell population for the presence of MSCs using the surface markers CD45, CD73, CD34, CD29, CD90, CD44, and CD105 by flow cytometry and observe fluorescence on the cell surface during microscopy

MATERIALS AND METHODS

Obtaining a population of HWJSCs

The primary human umbilical cord material was obtained by the staff of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Kirov Military Medical Academy and acquired in the course of planned cesarean section. The medical history of the primary material donors was recorded and stored by the staff of the department. Informed consent was obtained from the donor. The selection of primary material for further processing and harvesting of tissue fragments for explantation were performed in the delivery room under aseptic conditions. Cord material without exsanguination was placed in the transport medium immediately after separation from the placenta. Standard sterile 0.9 % sodium chloride solution in a sterile container was used as the transport medium [11]. The material was transported at ambient temperature. The umbilical cord material was transferred to the sterile room of the Cell Technology Research Laboratory of the Research Department of Biomedical Research of the Research Center, where HWJSCs were extracted and primary explants were obtained under sterile conditions.

DMEM F/12 medium, which was utilized in our previous studies to obtain cell culture from human umbilical cord tissue [11], was used to culture explants.

Immunophenotyping of the obtained cell population and immunohistochemical detection of SMA

Immunohistochemical staining for the presence of SMA in the cytoskeleton was performed to detect vascular smooth muscle cells in the obtained culture. Monoclonal Mouse Anti-Human Smooth Muscle Actin primary antibodies (Dako, Denmark), secondary antibodies conjugated to the fluorochrome Alexa Fluor 488 (Abcam, England), were used, and nuclei were stained with Slow-Fade Glass Soft-set Antifade Mountant with DAPI-Nuclear (Invitrogen, USA). The study was performed using an LSM 880 (Carl Zeiss, Germany) confocal microscope. Fluorescence was excited by a 405 nm laser with detection at 410–495 nm and an argon laser at 488 nm with detection at 495–605 nm.

The expression of stem cell surface markers in the umbilical cord MSC was investigated. Immunophenotyping was performed using a CytoFlex flow cytometer (Beckman Coulter, USA). Antibodies labeled with phycoerythrin (PE) or fluorescein (FITC) were used as labels: CD45-FITC, CD73-PE, CD34-PE, CD29-FITC, CD90-FITC, CD44-FITC, and CD105-FITC (Bio Rad, USA). Thus, cells were stripped from the surface of the culture plate by the conventional method (trypsin-serum solution at 1:3 ratio), washed three times with phosphate buffer solution (pH 7.2–7.4), and mixed with a diluted ($\times 20$) antibody dilution solution consisting of 20 μ L fetal bovine serum (Gibco), 10 mg NaN_3 , and 50 mL phosphate buffer. The cell suspension was injected into measuring tubes of the cytofluorimeter; then, the tubes were placed in the cytofluorimeter autosampler, and further fluorescence measurements and processing of the obtained signals were performed automatically. An Axio Imager M2 fluorescence microscope (Carl Zeiss, Germany) was used to observe the cell surface for fluorescence.

RESULTS AND DISCUSSION

Immunocytochemical examination for the presence of the specific cytoskeletal marker alpha-actin in the cytoplasm did not show autofluorescence. No specific staining of the cytoskeleton characteristic of smooth muscle cells was obtained in the cell populations studied from HWJSCs (Fig. 1B). Rat myometrium cells was stained with SMA as a positive control (Fig. 1Г).

The expression of mesenchymal cell surface markers was examined by immunophenotyping with a CytoFlex

flow cytometer (Beckman Coulter, USA). To check the conjugation efficiency of the antibodies, phycoerythrin-labeled CD73-PE and CD34-PE and fluorescein-labeled CD45-FITC, CD29-FITC, CD90-FITC, and CD105-FITC were used. The cells removed from the surface of the culture plastic and conjugated with antibodies were placed on slides and observed in an epifluorescence microscope using FITC light filters (green region of the spectrum for antibodies), and TRITC (red spectral region for phycoerythrin-labeled antibodies) at $\times 400$ magnification and photofixation was performed in additive mode. The results are presented in Figure 2.

Finding cells in solutions for cell removal from the culture surface, conjugating cells with labeled antibodies, and obtaining preparations for microscopy did not result in destruction of most HWJSCs studied. Figure 2A shows the original unlabeled cell in suspension and cells positively conjugated with fluorescently labeled antibodies (Fig. 2B and Г) and negatively conjugated (non-conjugated) with labeled antibodies (Fig. 2Б). The localization of the fluorescently labeled antibodies was observed on the surface of the tested cells. To obtain images of cells negatively conjugated with labeled antibodies, they were contrasted with DAPI after antibody conjugation.

Then, the suspension of labeled cells was placed into the cytofluorimeter dispenser tubes, and the distributions of surface markers in the evaluated cell population were recorded. Figure 3 presents the results of surface marker distribution of the obtained MSC culture.

A positive reaction was detected in the markers of 5-nucleotidase CD73 (55.61 %), protein integrins CD29 (41.11 %), stem cells and axonal processes in mature

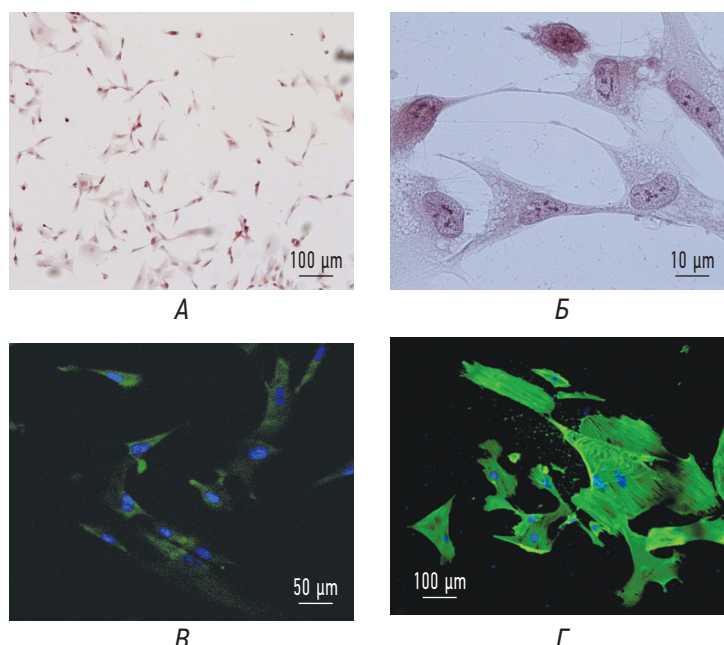


Fig. 1. MSC culture: A, Б — staining with haematoxylin and eosin; В — immunocytochemical staining for the presence of smooth muscle α -actin in the cytoskeleton of cells obtained from umbilical cord, Г — stained rat myometrial cells

Рис. 1. Культура МСК: А, Б — окрашивание гематоксилином и эозином; В — иммуноцитохимическое окрашивание на наличие гладкомышечного альфа-актина в цитоскелете клеток, полученных из пуповины; Г — окрашенные клетки миометрия крысы

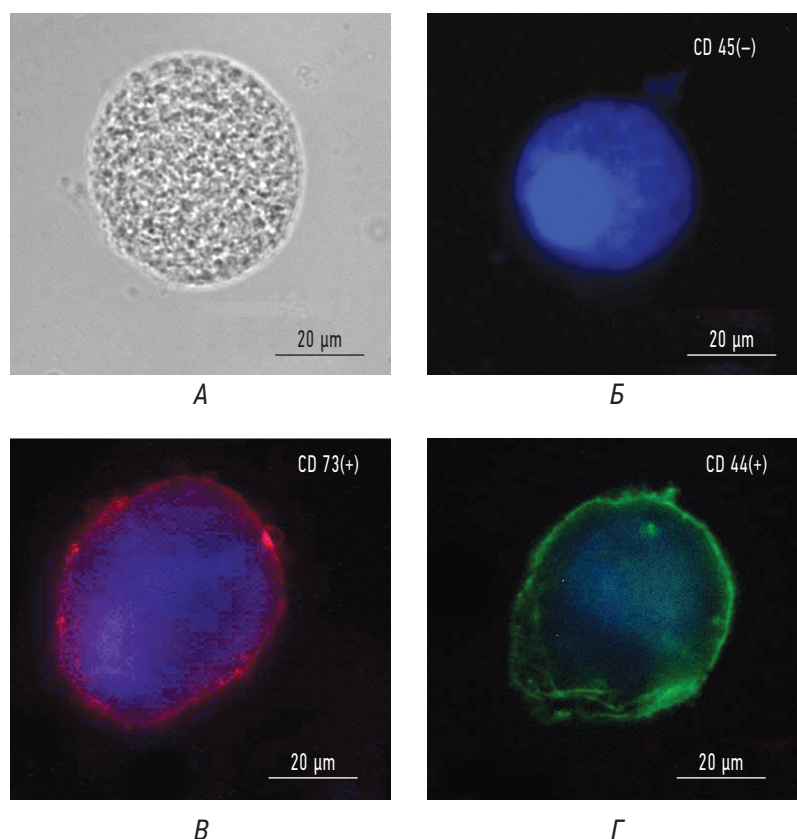


Fig. 2. Results of immunofluorescence labelling of surface antigens (SD) of mesenchymal cells of human umbilical cord Warton's stool tissue. *A* — mesenchymal cell before labelling; *B, C, D* — images of cells labelled with different antibodies: *B* — absence of conjugation with antibody (DAPI contrasting); *C, D* — presence of conjugation with labelled antibody

Рис. 2. Результаты иммунофлуоресцентного мечения поверхностных антигенов (CD) мезенхимных клеток слизистой соединительной ткани пуповины человека. *A* — мезенхимная клетка до мечения; *B, C, D* — имиджи клеток, меченых различными антителами: *B* — отсутствие конъюгации с антителом (контрастирование DAPI); *C, D* — наличие конъюгации с меченым антителом

neurons CD90 (6.45 %), hyaluronic acid receptor CD44 (55.62 %), and endoglin CD105 (0.52 %). A negative reaction was noted in the marker of total leukocyte antigen CD45 (24.59 %).

Studies have reported that flow cytometry, immunofluorescence, and qRT-PCR analysis show predominant expression of the surface markers CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, and CD166 in umbilical cord MSCs and that markers of endothelial cells and hematopoietic cells are absent [9, 10]. CD29, CD90, CD105, and CD166 persist in MSCs even after adipogenic, osteogenic, and chondrogenic induction [9]. Additionally, decreased CD44 and CD73 expressions in response to induction of trilineage differentiation has been demonstrated [10]. This reveals that they are the most reliable markers of stem cells, which are observed only in undifferentiated cord MSCs [8, 9]. Positive surface markers CD73 and CD44 indicate that stem cells predominated in the culture obtained by explantation. Moreover, the expression of the marker of hematopoietic cell adhesion proteins CD34 (27.19 %) confirms the presence of hematopoietic cells in the obtained population.

FINDINGS

1. The ratio of the applied markers allows for attributing the population of cells obtained by direct explantation of HWJSC fragments to the population of MSCs.
2. Visual inspection and flow cytometry confirmed the localization of labeled antibodies on the surface of cultured cells.
3. Immunohistochemical staining for SMA did not reveal vascular smooth muscle cells in the resulting cell culture.

CONCLUSIONS

As a result, of experiments on identification of cells obtained by explantation of fragments of HWJSCs and their further cultivation, their affiliation to MSCs was established by immunofluorescence cytophotometry. No vascular muscle cells were observed in the obtained culture. The obtained population contained hematopoietic cells (cells of the hematopoietic system); however, undifferentiated stem cells predominated. Establishing a human cell culture with a preponderance of identifiable stem cells, using donor organ tissue, enables MSC

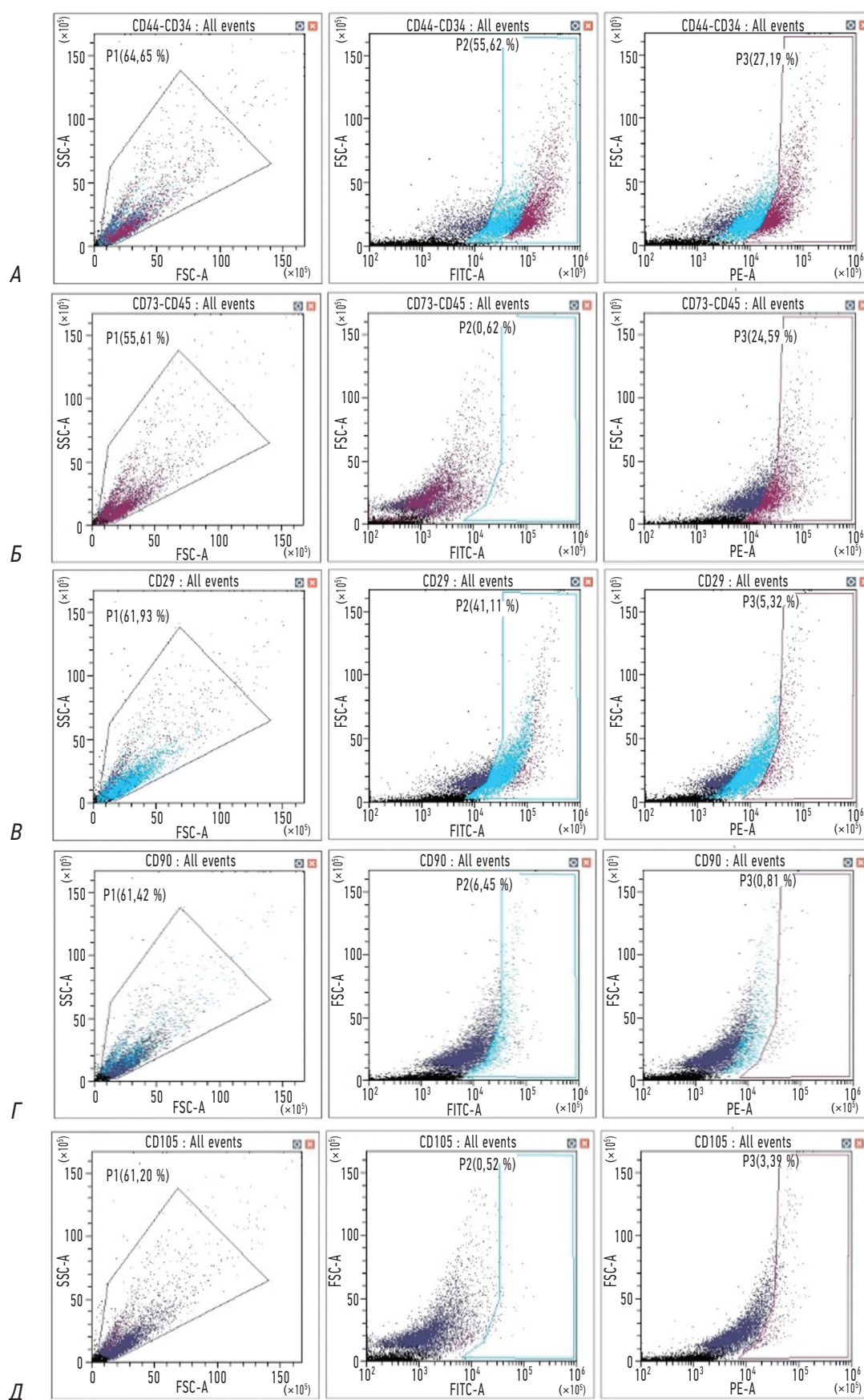


Fig. 3. Distribution of surface markers in the obtained population of human umbilical cord MSCs: A — CD34, CD44; B — CD45, CD73; B — CD29, Г — CD90; Д — CD105

Рис. 3. Распределение поверхностных маркеров в полученной популяции МСК пуповины человека: А — CD34, CD44; Б — CD45, CD73; В — CD29, Г — CD90; Д — CD105

extraction and allows for the use of the extracted cells in a wide range of studies of human physiology and biochemistry with minimal ethical restrictions.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding: The search and analysis were performed within the framework of the VMA.02.06.2022/026 "Explant" research project.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethical review: The conduct of the study was approved by the local ethical committee of the S.M. Kirov Military Medical

Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (minutes no. 230; dated December 17, 2019).

Authors' contribution: V.E. Chernov, obtaining, maintenance of cell culture, writing the article; M.O. Sokolova, obtaining the results of experiments on the distribution of surface CD markers of cell population, writing the article; A.A. Kokorina, immunocytochemical evaluation of the presence of specific cytoskeleton marker alpha-actin in cell population by confocal microscopy; G.I. Pendinen, visual evaluation and photofixation of immunofluorescence labeling of surface antigens (SD) of mesenchymal cells of Wharton's jelly tissue by fluorescence microscopy, editing the text of the article.

REFERENCES

1. Pal'tsev MA. Stem cells and cell technologies: the present and the future. *Remedium*. 2006;(8):6–13. (In Russ.) EDN: HOCEWV
2. Tolar J, Le Blanc K, Keating A, Blazar BR. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells (MSCs). *Stem Cells*. 2010;28(8):1446–1455. doi: 10.1002/stem.459
3. Meleshina AV, Bystrova AS, Rogovaya OS, et al. Skin tissue-engineered constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (review). *Modern technologies in medicine*. 2017;9(1): 198–218. EDN: YIZWKF doi: 10.17691/stm2017.9.1.24
4. Payushina OV, Domarackaya EI, Sheveleva ON. Participation of mesenchymal stromal cells in muscle tissue regeneration. *Zhurnal obshchey biologii*. 2019;80(1):3–13. (In Russ.) EDN: YWYFRZ doi: 10.1134/S0044459619010044
5. Kalyuzhnaya LI, Kharkevich ON, Schmidt AA, Protasov OV. Regenerative properties of human extraembryonal organs in tissue engineering. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(4(64)):192–198. (In Russ.) EDN: VMOCMF
6. Shamanskaya TV, Osipova EYu, Rumyantsev SA. Mesenchymal stem cells ex vivo cultivation technologies for clinical use. *Onkogematologia*. 2009;4(3):69–76. (In Russ.) EDN: MNICAJ doi: 10.17650/1818–8346–2009–0–3–69–76
7. Aleksandrov VN, Kamilova TA, Martynov BV, Kalyuzhnaya LI. Cell therapy in ischemic stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2013;(3(43)):199–205. (In Russ.) EDN: RCLBMV
8. Aisenstadt AA, Erukashvili NI, Zolina TL, et al. Comparison of proliferation and immunophenotype of MSC, obtained from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord. *Herald of north-western state medical university named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(2):14–22. EDN: UZAGDP
9. Ali H, Al-Yatama MK, Abu-Farna M, et al. Multi-lineage differentiation of human umbilical cord Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells mediates changes in the expression profile of stemness markers. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122465. doi: 10.1371/journal.pone.0122465
10. Ramos TL, Sánchez-Abarca LI, Muntión S, et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry. *Cell Commun Signal*. 2016;14:2. doi: 10.1186/s12964-015-0124-8
11. Chernov VE, Sokolova MO, Ivanova AK, et al. Initiation and cultivation of multipotent mesenchymal human umbilical stroma cells in a laboratory experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):283–291. (In Russ.) EDN: AEJEXW doi: 10.17816/rmmar104363

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пальцев М.А. Стволовые клетки и клеточные технологии: настоящее и будущее // Ремедиум. 2006. № 8. С. 6–13. EDN: HOCEWV
2. Tolar J, Le Blanc K, Keating A, Blazar B.R. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells (MSCs) // Stem Cells. 2010. Vol. 28, N 8. P. 1446–1455. doi: 10.1002/stem.459
3. Малешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., и др. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 1. С. 198–202. EDN: YIZWKF doi: 10.17691/stm2017.9.1.24
4. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И., Шевелева О.Н. Участие мезенхимных стромальных клеток в регенерации мышечной ткани // Журнал общей биологии. 2019. Т. 80, № 1. С. 3–13. EDN: YWYFRZ doi: 10.1134/S0044459619010044
5. Калюжная Л.И., Харкевич О.Н., Шмидт А.А., Протасов О.В. Регенераторные свойства внеэмбриональных органов человека в тканевой инженерии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4 (64). С. 192–198. EDN: VMOCMF
6. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток ex vivo для клинического использования // Онкогематология. 2009. Т. 4, № 3. С. 69–76. EDN: MNICAJ doi: 10.17650/1818–8346–2009–0–3–69–76
7. Александров В.Н., Камилова Т.А., Мартынов Б.В., Калюжная Л.И. Клеточная терапия при ишемическом инсульте // Вестник российской военно-медицинской академии. 2013. № 3 (43). С. 199–205. EDN: RCLBMV
8. Aisenstadt A.A., Erukashvili N.I., Zolina T.L. et al. Comparison of proliferation and immunophenotype of MSC, obtained from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord // Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2015. Vol. 7, N 2. С. 14–22. EDN: UZAGDP

9. Ali H., Al-Yatama M.K., Abu-Farna M., et al. Multi-lineage differentiation of human umbilical cord Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells mediates changes in the expression profile of stemness markers // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 4. Art. e0122465. doi: 10.1371/journal.pone.0122465

10. Ramos T.L., Sánchez-Abarca L.I., Muntión S., et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived

extracellular vesicles by conventional flow cytometry // Cell Commun. Signal. 2016. Vol. 14. P. 2. doi: 10.1186/s12964-015-0124-8

11. Чернов В.Е., Соколова М.О., Иванова А.К., и др. Получение и культивирование мультипотентных мезенхимальных клеток стромы пуповины человека в лабораторном эксперименте // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 3. С. 283–291. EDN: AEJEXW doi: 10.17816/rmmar104363

AUTHORS' INFO

***Vladimir E. Chernov**, Cand. Sci. (Biology); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0000-0002-2440-3782; eLibrary SPIN: 8315-1161;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Margarita O. Sokolova; ORCID: 0000-0002-3457-4788;
eLibrary SPIN: 3683-6054; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Arina A. Kokorina; ORCID: 0000-0002-6783-3088;
eLibrary SPIN: 9371-3658;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Galina I. Pendinen, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-2814-7074; eLibrary SPIN: 2120-5925;
e-mail: pendinen@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Евгеньевич Чернов**, канд. биол. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0002-2440-3782; eLibrary SPIN: 8315-1161;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Маргарита Олеговна Соколова; ORCID: 0000-0002-3457-4788;
eLibrary SPIN: 3683-6054; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Арина Александровна Кокорина; ORCID: 0000-0002-6783-3088;
eLibrary SPIN: 9371-3658;
e-mail: arina.alexandrovna.vmeda-nio@mail.ru

Галина Ивановна Пендинен, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2814-7074; eLibrary SPIN: 2120-5925;
e-mail: pendinen@mail.ru

УДК 615.214:616-053.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

Анализ применения лекарственных препаратов для лечения деменции в психиатрии

А.М. Кудрявцева¹, И.Н. Айро², А.Ю. Петров³¹ Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия;² Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия;³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Приводится анализ назначений группы лекарственных препаратов, применяющихся для профилактики и лечения деменции, ассоциированной с поражением центральной нервной системы. В период геронтогенеза в организме человека происходят необратимые изменения, ассоциированные с соматическим состоянием организма и психическими процессами в центральной нервной системе. Согласно классификации МКБ-11 данный вид патологии определяется как нейрокогнитивные расстройства (6D80-86).

Цель исследования. Анализ назначения ЛП для лечения деменции пациентам с расстройствами, вызванными нейрокогнитивными изменениями вследствие процесса старения.

Материалы и методы. В ходе исследования использованы контент-анализ, метод наблюдения, документальный, системный, статистический и другие методы анализа назначений лекарственных препаратов пациентам психиатрического профиля по шифрам 6D80-86 МКБ-11 «Деменция». Базой исследований стали геронтологические отделения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница», а именно медицинская документация с указанными ЛП, назначаемыми пациентам в возрасте 60 лет и старше с психиатрическим анамнезом.

Результаты и обсуждение. Отмечено, что специалисты отдают предпочтение лекарственным препаратам с ноотропным действием (57 % от всей выборки), которые применяются наряду с антихолинэргическими (14 %) и антихолинэстеразными средствами (29 %).

Заключение. По результатам анализа отмечено, что высокий уровень назначений врачами специализированных отделений имеют под номерами № 4, 5 и 6 (аминофенилмасляная кислота, ривастигмин, пирацетам).

Ключевые слова: анализ; деменция; когнитивные расстройства; психиатрический спектр; ноотропное действие.

Как цитировать

Кудрявцева А.М., Айро И.Н., Петров А.Ю. Анализ применения лекарственных препаратов для лечения деменции в психиатрии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 175–181. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

Analysis of drugs' use for the treatment of dementia in psychiatry

Anna M. Kudryavtseva¹, Irina N. Ayro², Aleksander Yu. Petrov³¹ Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia;² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The article provides an analysis of the prescriptions of a group of medications used for the prevention and treatment of dementia associated with central nervous system damage. During the period of gerontogenesis, irreversible changes occur in the human body, associated with the somatic state and mental processes in the CNS. According to the ICD-11 classification, this type of pathology is defined as neurocognitive disorders (6D80-86).

PURPOSE OF THE STUDY: Analysis of the prescription of drugs for the treatment of dementia in patients with disorders caused by neurocognitive changes due to the aging process.

MATERIALS AND METHODS: In the course of the study, the following were used: content analysis, observation method, documentary, systematic, statistical and other methods of analyzing drug prescriptions. The research base include the gerontological departments of the Sverdlovsk Regional Psychiatric Hospital. Medical documentation with the specified medications prescribed to patients aged 60 years and older with a psychiatric history.

RESULTS AND DISCUSSION: A trend has been established towards a decrease in the number of prescriptions of drugs No. 1–3, 7 (Galantamine, Memantine, Akineton and Vinpocetine, respectively) and an increase in No. 4–6 (aminophenylbutyric acid, rivastigmine, piracetam). The experts prefer drugs with nootropic effects (57% of the entire sample), which are used along with anticholinergics (14%) and anticholinesterase drugs (29%).

CONCLUSION: According to the results of the analysis, a high level of prescriptions by doctors of specialized departments have medicines numbered No. 4, 5, and 6 (aminophenylbutyric acid, rivastigmine, piracetam).

Keywords: analysis; cognitive disorders; dementia; nootropic effect; psychiatric spectrum.

To cite this article

Kudryavtseva AM, Ayro IN, Petrov AYU. Analysis of drugs' use for the treatment of dementia in psychiatry. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):175–181. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

Received: 09.02.2024

Accepted: 01.05.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

分析精神病学中痴呆症药物的使用情况

Anna M. Kudryavtseva¹, Irina N. Ayro², Aleksander Yu. Petrov³

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia;

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;

³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

摘要

论证。本文对一组用于预防和治疗与中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 损伤相关的痴呆症的药物制剂 (medicinal products, MPs) 处方进行了分析。在衰老过程中, 人体会发生与身体的躯体状态和中枢神经系统的神经过程相关的不可逆变化。根据 ICD-11 分类, 这类病症被定义为神经认知障碍 (6D80-86)。

研究目的。对因老化过程导致神经认知变化而失调的痴呆症患者使用 MPs 治疗处方的分析。

材料和方法。本研究采用内容分析法、观察法、文献法、系统法、统计法和其他方法, 根据 ICD-11 编码 6D80-86 “痴呆症”对精神病患者的 MPs 处方进行分析。研究的基础是 Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital 机构的老年病科, 即为 60 岁及以上有精神病症状的患者开具的指定 MPs 的医疗记录。

结果与讨论。发现 PL 1-3、7 (分别为 Galantamine、Memantine、Akineton 和 Vinpocetine) 的处方数量呈下降趋势, 而 PL 4-6 (Phenibut、Rivastigmine、Lucetam) 的处方数量呈上升趋势。据观察, 专家们更青睐具有促神智作用的 MPs (占全部样本的 57%), 这些 MPs 与抗胆碱能药 (14%) 和抗胆碱酯酶药 (29%) 同时使用。

结论。分析结果表明, 第 4、5 和 6 号 MPs (Phenibut、Rivastigmine、Lucetam) 在专科医生处方率较高。

关键词: 分析; 痴呆症; 认知障碍; 精神病谱; 促诺作用。

To cite this article

Kudryavtseva AM, Ayro IN, Petrov AYu. 分析精神病学中痴呆症药物的使用情况. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):175-181.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626723>

收到: 09.02.2024

接受: 01.05.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под медицинским термином «деменция» понимают приобретенные в результате заболевания или повреждение головного мозга полифункциональные когнитивные нарушения, выраженные в значительной степени и определяемые на фоне ясного сознания [1].

Деменция проявляется утратой ранее приобретенных интеллектуальных способностей, дефектом мышления, памяти, внимания, речи и поведения, она нарушает адаптацию человека в профессиональной, бытовой и семейной жизни. Деменция — это синдром, вызванный приобретенным органическим поражением головного мозга [2].

Современные методики лечения данного рода патологий направлены не только на поддержание соматических функций организма, но и на стабилизацию когнитивных процессов головного мозга. Суть новаторских методик лечения и профилактики заключается в комбинированной терапии одновременно сосудистых и психиатрических отклонений лекарственными препаратами (ЛП) из различных фармакологических групп. В их числе используются нейролептики, антидепрессанты, а также противосудорожные и противопаркинсонические средства. Несомненно, достичь максимального выздоровления не удастся, но благодаря клиническим механизмам врачам удастся корректировать и существенно отсрочить момент прогрессии старческого слабоумия.

Цель исследования — проведение анализа потребности применения отделениями специализированного стационара лечебных препаратов психиатрического и соматического спектра, относящихся к основным фармакологическим группам (противопаркинсонические, антихолинэстеразные и анксиолитические средства), для лечения и профилактики пациентов с нозологическим кодом F00-02 «Деменция и ее разновидности».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали такие методики оценки результатов, как контент-анализ, метод наблюдения, документальный, системный, статистический методы.

Обзор проведен на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области (ГАУЗ СО) «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница» (СОКПБ), являющегося крупнейшей медицинской организацией в области психиатрического профиля и имеющего в своем составе 18 психиатрических, по два наркологических, амбулаторно-психоневрологических, лечебно-диагностических отделений и др. Специализируется на диагностике и лечении пациентов с различными неврологическими, психическими и наркологическими расстройствами.

Исследование структуры характеристик заболеваемости и назначений врачами ЛП проводили в период

2021–2023 гг. методом выборки данных из медицинской документации: «Амбулаторная карта больного» (ф. 025/у), «История болезни пациентов дневного стационара» (ф. 003/у) и «Карта выбывшего из стационара» (ф. 066/1-у). Информация заносилась в заранее разработанную форму наблюдения и включала демографические данные пациента, диагноз, лабораторные исследования, назначенные профильные ЛП, а также учет их доз, лекарственной формы и способ введения.

За период анализа изучили более 5000 медицинских документов. В выборке приняли участие амбулаторные отделения (№ 43, 44 и 45) и дневной стационар (№ 2 и 3 + диспансер № 3 и 4). В указанных отделениях оказывается помощь взрослым пациентам с психическими расстройствами, получающим лечение по нозологическому шифру F00-02 общей группы «Органические патологии, включая симптоматические психические расстройства».

Объектами исследования стали наиболее распространенные схемы назначения в рамках лечения и профилактики деменции. В ходе фармакологической терапии все пациенты в исследуемой когорте принимали антипсихотическую терапию (антидепрессанты и анксиолитики).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (2020), в основе терапии деменции лежит применение базисных препаратов, относящихся к двум группам: антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантин. Они не только влияют на ключевые проявления когнитивных расстройств (КР), но и способствуют улучшению симптоматики и повышению качества жизни пациентов, при этом соотношение «выгода — потенциальный вред» находится в зависимости от конкретной нозологической формы.

Самый высокий уровень убедительности и достоверности доказательств эффективности (класс B2) при умеренных формах КР имеет гинкго двулопастного листьев экстракт. Для уменьшения выраженности симптомов у пациентов с КР рекомендуется назначение и других ЛП. Характеристика базисных препаратов и их дозирование для лечения деменции отражены в табл. 1 [3].

Таким образом, согласно клиническим рекомендациям в качестве базовых препаратов используются антихолинэстеразные средства, однако концепция депрескрайбинга (критерии STOPP-START или Beers) свидетельствует, что в большинстве случаев назначение препаратов данной группы неоправданно. При лечении КР различного генеза возможно использование ЛП и других групп: ноотропных, метаболических, вазоактивных.

Концепция депрескрайбинга предполагает проведение отмены или уменьшение дозировок ЛС, которые с длительностью лечения пожилых пациентов стали неподходящими или потеряли обоснование к применению. Исходя из этого, депрескрайбинг — это не отказ от

Таблица 1. Базисные препараты для лечения деменции**Table 1.** Basic medications for the treatment of dementia

Препарат (лекарственная форма)	Начальная доза	Схема наращивания дозы	Средняя эффективная «целевая» доза	Максимальная доза
Ривастигмин (капсулы или раствор для приема внутрь)	1–1,5 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	3 мг 2 раза в день	6 мг 2 раза в день
Ривастигмин (трансдермальная терапевтическая система)	5см ² (4,6 мг/сут) 1 раз в день	Каждые 30 дней	10 см ² (9,5 мг/сут) 1 раз в день	15см ² (13,3 мг/сут) 1 раз в день
Донепезил (таблетки)	5 мг 1 раз в день	Каждые 4 недели	10 мг 1 раз в день	
Галантамин (таблетки)	4 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	8 мг 2 раза в день	12 мг 2 раза в день
Галантамин (капсулы)	8 мг утром	Каждые 4 недели	16 мг утром	24 мг утром

назначения эффективного ЛС, а позитивное пациенториентированное вмешательство, которое требует совместного принятия решений, информированного согласия пациента и тщательного мониторинга эффектов на основе принципов качественного назначения ЛС [4].

В последнее время для симптоматической терапии психотических нарушений при деменции часто используются следующие фармакологические группы ЛП: нейролептики, антидепрессанты, противоэпилептические, противопаркинсонические средства и анксиолитики. Однако значительное количество побочных эффектов, ассоциированных с приемом этих ЛП при деменции, включая антихолинергические эффекты, ограничило их применение ситуациями, когда риски оправдываются пользой от их использования или опасностью для состояния самого пациента и окружающих его лиц [3].

Учитывая вышесказанное, нами проведена выборка более 5000 историй болезни. При этом назначение ЛП по профилю «Деменция», наряду с основной терапией, проводилось лечащим врачом только в случае наличия психиатрического анамнеза.

Полученные результаты показали, что в качестве основных фармакотерапевтических групп применяются ЛП, направленные на улучшение нейрокогнитивных функций. Среди них анализировались галантамин (ЛП № 1), мемантин (ЛП № 2), бипериден (ЛП № 3), аминафенилмасляная кислота (ЛП № 4), ривастигмин (ЛП № 5), пирацетам (ЛП № 6), винпоцетин (ЛП № 7). В дополнение к обозначенной терапии с целью симптоматической коррекции назначаются анксиолитики (алимемазин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), антипсихотики (кветиапин, перициазин, перфеназин) и антидепрессанты (вортиоксетин, агомелатин, тразодон, эсциталопрам и т. д.). Частота назначения, выраженная в процентах, отражает долю больных, которым ЛП назначались в течение года, и рассчитывается как отношение числа больных, которым ЛП назначались, к общему числу наблюдаемых больных, умноженное на 100 %.

Сравнительная характеристика ЛП, имеющих высокие показатели назначения среди психиатров в ГАУЗ СО СОКПБ, приведена в табл. 2.

По данным, представленным в табл. 2, можно сделать заключение, что ЛП для лечения деменции в отделениях ГАУЗ СО СОКПБ назначаются в основном в таблетированной лекарственной форме, из которых два препарата представляют группу антихолинэстеразных средств (галантамин и ривастигмин), остальные являются ноотропами.

Следует отметить, что фармакологическое действие ЛП для лечения конкретной нозологии очень разнообразно, что связано с характерными симптомами проявления и стадиями деменции у каждого конкретного пациента, получающего терапию данными ЛП. Характеристика пролеченных пациентов психиатрического профиля с диагнозом «Деменция» за три года приведена в табл. 3 [8].

Анализ данных табл. 3 позволяет сделать вывод о том, что лечение в стационарных условиях получают и мужчины (12,1 %), и женщины (13,3 %) при незначительном преимуществе последних. Кроме того, ежегодно наблюдается тенденция к росту числа пациентов, принимающих терапию в диспансерных отделениях (хронические пациенты). По сравнению с дневными стационарами, где пролечивается в среднем 1,7 % больных такого плана, численность пациентов диспансерного учета находится в пределах 6 %.

На этапе аналитической обработки данных нами была выстроена графическая зависимость уровня потребления ЛП профильного действия от специфики работы каждого отделения. В результате выявлена корреляция частоты назначений ноотропных ЛП совместно с сопутствующей терапией нозологического шифра F00-02 под общим определением «Деменция» в отделениях (рис. 1).

Полученные результаты показали низкий уровень назначений ЛП № 1–3, 7 (галантамин, мемантин, бипериден и винпоцетин) и высокий уровень предпочтений среди врачей ЛП № 4–6 (аминофенилмасляная кислота,

Таблица 2. Сведения о ЛП, применяемых для лечения деменции***Table 2.** Information about medications used to treat dementia

ЛП	Активное вещество	Лекарственная форма и доза	Фармакологический эффект	Возможные побочные эффекты
ЛП № 1	Галантамина гидробромид	Таб., покрытая пленочной оболочкой 4 мг № 14; 8 мг № 56	Антихолинэстеразное средство обратимого действия. Проникает через ГЭБ, усиливает процессы возбуждения в холинергических синапсах ЦНС	Снижение или повышение артериального давления, тошнота, рвота, гематурия, задержка мочи, тремор, заторможенность
ЛП № 2	Мемантина гидрохлорид [5]	Таб., покрытая пленочной оболочкой 10 мг № 30	Ноотропное действие. Неконкурентный антагонист глутаматных NMDA-рецепторов. Обладает ноотропным, церебровасодилатирующим, противогипоксическим и психостимулирующим действием. Улучшает ослабленную память, повышает способность к концентрации внимания и др.	Головокружение, сонливость, повышение артериального давления
ЛП № 3	Бипериденагидрохлорид	Таб., покрытая пленочной оболочкой 2 мг № 100	Противопаркинсоническое действие. Антихолинергический препарат центрального действия, снижает активность холинергических нейронов. Периферическое антихолинергическое действие выражено в меньшей степени. Снижает тремор и ригидность	Головокружение, сонливость, повышение артериального давления
ЛП № 4	Аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	Таб., покрытая пленочной оболочкой 250 мг № 20	Анксиолитическое и ноотропное действие. Нормализует метаболизм тканей и влияет на мозговое кровообращение, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие.	Сонливость, тошнота
ЛП № 5	Ривастигмин гидротартрат	Капсула, 1,5 мг № 20	Антихолинэстеразное действие. Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Замедляет распад ацетилхолина. Улучшает когнитивные функции при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера и Паркинсона	Снижение аппетита, головная боль, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции
ЛП № 6	Пирацетам [6]	Таб., 1200 мг № 20	Ноотропное действие. Повышает утилизацию глюкозы, улучшает микроциркуляцию в ишемизированных зонах, ингибирует агрегацию активированных тромбоцитов	Нервозность, гиперактивность, тошнота, рвота, аллергические реакции
ЛП № 7	Винпоцетин [7]	Таб., 5 мг № 50, 10 мг № 30	Ноотропное действие. Обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг (обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность	Головокружение, тремор, тошнота, аллергические реакции

Примечание. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

ривастигмин, пирацетам). Наиболее востребованными они оказались среди врачей амбулаторной практики.

Говоря о результатах, стоит отметить, что существенный разброс в показателях объясняется индивидуальными подходами к терапии в зависимости от пола пациента. Доказано, что женщины страдают деменцией намного чаще, чем мужчины, что связано с особенностями психомоторных реакций организма: женщины более склонны к истерии и эмоциональным всплескам. Это объясняется

так называемой эстрогенной теорией происхождения психоза — связью уровня концентрации эстрадиола и тестостерона в крови у женщин с первым эпизодом шизофрении. Поэтому эстрогентерапия в качестве дополнительного лечения шизофрении у женщин может быть эффективной, а у мужчин факт применения стероидных гормонов требует более углубленных и дополнительных исследований [8].

Установлено, что врачи-психиатры отдают приоритет в назначениях ЛП с ноотропным действием — 57 % от всей выборки. Они применяются наряду с антихолинэргическими (14 %) и антихолинэстеразными (29 %) средствами.

* Справочник лекарственных препаратов. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 01.11.2023).

Таблица 3. Гендерный аспект пациентов в структуре лечебного процесса, пролеченных с шифром F 00-02
Table 3. Gender aspect of patients in the structure of the treatment process, treated with code F 00-02

Отделения	2021			2022			2023			Пролечено с F 00-02 за 2021–2023, n (%)
	Пролечено всего, n	Пролечено с F 00-02, n	Пролечено с F 00-02, %	Пролечено всего, n	Пролечено с F 00-02, n	Пролечено с F 00-02, %	Пролечено всего, n	Пролечено с F 00-02, n	Пролечено с F 00-02, %	
№ 43 (жен)	350	35	10	355	49	13,8	353	57	16,1	141 (13,3)
№ 44 (муж)	469	48	10,2	455	56	12,3	460	64	13	168 (12,1)
№ 45 (смеш.)	290	16	5,5	309	21	6,8	293	16	5,5	53(5,9)
Дневной стационар № 2, 3 (суммарно) — смеш.	340	5	1,5	397	7	1,8	451	8	1,8	20 (1,7)
Диспансерное отделение № 3, 4 (суммарно) — смеш.	700 (наблюдение)	70	10	965 (наблюдение)	41	4,2	881 (наблюдение)	43	4,9	154 (6)
Всего	2149	174	8	2481	174	7	2438	188	7,7	536 (7,6)

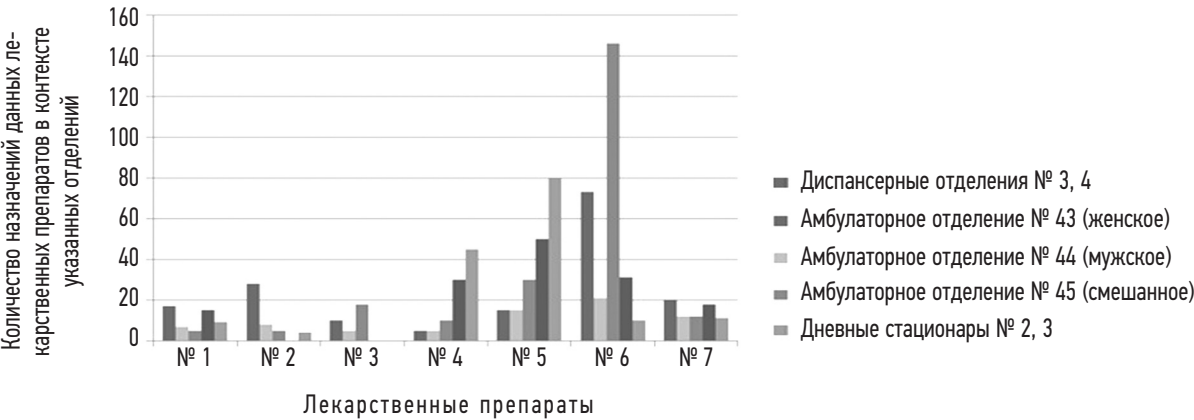


Рисунок. Потребление ЛП отделениями ГАУЗ СО СОКПБ по профилю «Деменция» в среднем за три года (2021–2023).
Figure. Consumption of medications by departments of the Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital for the profile “Dementia” on average for three years (2021–2023)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для терапии и профилактики заболеваний нозологической группы «Деменция» в качестве препаратов первой линии врачами назначаются средства с ноотропным эффектом. В арсенал лекарственной терапии включаются препараты и из других групп: противопаркинсонические, антихолинэстеразные и анксиолитические.

ЛП № 4–6 (аминофенилмасляная кислота, ривастигмин, пирацетам) наиболее предпочтительны у врачей-психиатров при выписывании больным с деменцией. Такие результаты обусловлены особенностями фармакологических эффектов данных препаратов.

Назначения ЛП при фармакотерапии КР у лиц пожилого и старческого возраста проводятся в соответствии с конкретными клиническими рекомендациями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в рамках диссертационного исследования и одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «СОКПБ» (протокол № 18/21 от 22.12.2021).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Остроумова Т.М., Черняева М.С. Когнитивные нарушения и деменция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Кардиология. 2018. Т. 58, № 10. С. 71–79. EDN: YLGHJZ doi: 10.18087/cardio.2018.10.10186
2. Парфенов В.А. Деменция // Клиническая геронтология. 2006. Т. 12, № 11. С. 3–10. EDN: JUUJINT
3. Клинические рекомендации Российской Федерации от 2020 г. «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (дата обращения: 08.11.2023).
4. Леонова М.В. Депрескрайбинг против полипрагмазии: возможности метода // Фарматека. 2019. Т. 26, № 9. С. 26–34. EDN: ZJYEQP doi: 10.18565/pharmateca.2019.9.26-34
5. Arvanitakis Z., Shah R.C., Bennett D.A. Diagnosis and Management of Dementia: Review // JAMA. 2019. Vol. 322, N 16. P. 1589–1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782
6. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // CNS Drug. Rev. 2005. Vol. 11, N 2. P. 169–182. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x
7. Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63, N 3. P. 618–628. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70574-6
8. Захаров Н.Б., Злоказова М.В., Семакина Н.В. Гендерный фактор и психические расстройства // Вятский медицинский вестник. 2022. Т. 75, № 3. С. 77–81. EDN: YQIPEI doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-77-81

REFERENCES

1. Ostroumova OD, Starodubova AV, Ostroumova TM, Chernyaeva MS. Cognitive Disorders and Dementia in Old Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(10):71–79. (In Russ.) EDN: YLGHJZ doi: 10.18087/cardio.2018.10.10186
2. Parfenov VA. Dementia. *Clinical gerontology*. 2006;12(11):3–10. (In Russ.) EDN: JUUJINT
3. Clinical recommendations of the Russian Federation of 2020. "Cognitive disorders in the elderly and senile". Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (accessed: November 8, 2023). (In Russ.)
4. Leonova MV. Deprescribing against polypharmacy: the possibilities of the method. *Pharmateka*. 2019;26(9):26–34. (In Russ.) EDN: ZJYEQP doi: 10.18565/pharmateca.2019.9.26-34
5. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 2019;322(16):1589–1599. (In Russ.) doi: 10.1001/jama.2019.4782
6. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11(2):169–182. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x
7. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):618–628. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70574-6
8. Zakharov NB, Zlokazova MV, Semakina NV. Gender factor and mental disorders. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022;75(3):77–81. (In Russ.) EDN: YQIPEI doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-77-81

ОБ АВТОРАХ

***Анна Михайловна Кудрявцева**; адрес: 620030, Россия, Свердловская обл., г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8 км; ORCID: 0000-0003-2937-7621; e-mail: anna.kudryavtseva210298@gmail.com

Ирина Николаевна Айро, докт. фармацевт. наук, профессор кафедры фармации; ORCID: 0000-0003-2650-9473; e-mail: irina.airo@yandex.ru

Александр Юрьевич Петров, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6199-9319; e-mail: unitmp@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna M. Kudryavtseva**; address: 620030, Russia, Sverdlovsk region, g. Yekaterinburg, Siberian tract, 8 km; ORCID: 0000-0003-2937-7621; e-mail: anna.kudryavtseva210298@gmail.com

Irina N. Ayro, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor of the Pharmacy Department; ORCID: 0000-0003-2656-9473; e-mail: irina.airo@yandex.ru

Aleksander Yu. Petrov, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor; ORCID: 0000-0002-6199-9319; e-mail: unitmp@yandex.ru

УДК 615.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

Анализ данных о фитофотодерматите, вызванном контактом с соком растений рода Борщевик (*Heracleum L.*)

Е.А. Климкина, М.С. Околелова, Е.С. Смирнова

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Стремительное распространение зарослей растений рода Борщевик, связанное с их использованием в качестве сельскохозяйственной кормовой культуры, представляет в настоящее время серьезную проблему для Российской Федерации. Этот процесс оказывает негативное воздействие на биоразнообразие растительного покрова, разрушая природные экосистемы, и наносит существенный экономический ущерб. Однако активное распространение растений рода Борщевик по территории Российской Федерации не было бы столь катастрофично, если бы не их агрессивные свойства: при попадании на кожу сок растений вызывает фитофотодермит, представляющий собой ожоги, аналогичные термическим ожогам I, II и III степени. Рассмотрены качественный и количественный состав основных биологически активных веществ сока растений рода Борщевик. Показано, что биологически активными веществами, вызывающими фитофотодерматит, являются фуранокумарины. Установлено, что выраженная фотосенсибилизирующая активность фуранокумаринов определяется наличием фуранового кольца в положениях 6,7 и 7,8 кумарина. К таким соединениям относятся псорален и основные его производные: ксантотоксин, бергаптен, бергамотин, императорин, изопимпинеллин и ангелицин (изопсорален) и его основные производные: сфондин, пимпинеллин, изобергаптен. Замена фуранового кольца, сконденсированного с кумариновым, а также изменение его положения приводит к потере фотосенсибилизирующей активности. Определено, что активность сока растений рода Борщевик находится в прямой зависимости от таких факторов, как качественное и количественное содержание фуранокумаринов в соке растений, количество сока и площадь зоны поражения кожи, время контакта пораженных участков кожи с соком растений, интенсивность ультрафиолетового облучения и время его воздействия на пораженные участки, а также от особенностей каждого человека (например, возраст, фототип кожи). Проанализированы способы стандартной терапии трех клинических форм фитофотодерматита. Установлено, что в настоящее время не обнаружено специальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению фитофотодерматитов, возникавших в результате контакта с соком растений рода Борщевик. В заключение сформулирован вывод о том, что одной из актуальных и перспективных задач фармацевтической технологии может стать разработка лекарственных препаратов, применяемых в терапии ожогов, вызванных соком растений рода Борщевик, с учетом механизма действия фуранокумаринов.

Ключевые слова: борщевик; лекарственные препараты; профилактика фитофотодерматита; терапия фитофотодерматита; фитофотодерматит; фотосенсибилизирующее действие; фуранокумарины.

Как цитировать

Климкина Е.А., Околелова М.С., Смирнова Е.С. Анализ данных о фитофотодерматите, вызванном контактом с соком растений рода Борщевик (*Heracleum L.*) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 183–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

Analysis of data on phytophotodermatitis caused by contact with the sap of plants of the genus Hogweed (*Heracleum* L.)

Ekaterina A. Klimkina, Marina S. Okolelova, Elena S. Smirnova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The rapid spread of overgrowth of plants of the genus Hogweed, associated with their use as an agricultural fodder crop, is currently a serious problem for the Russian Federation. This process has a negative impact on the biodiversity of the vegetation cover, destroying natural ecosystems and causing significant economic damage. However, the active spread of hogweeds on the territory of the Russian Federation would not be so catastrophic if it were not for their aggressive properties: in contact with the skin, plant sap causes phytophotodermatitis, which is a burn similar to thermal burns of I, II and III degrees. The article considers qualitative and quantitative composition of the main biologically active substances of hogweeds sap and shows that the biologically active substances causing phytophotodermatitis are furanocoumarins. It has been established that the pronounced photosensitizing activity of furanocoumarins is determined by the presence of a furan ring at positions 6,7 and 7,8 of coumarin. Such compounds include psoralen and its main derivatives: xanthotoxin, bergapten, bergamotin, imperatorin, isopimpinellin and angelicin (isopsoralen) and its main derivatives: sfondin, pimpinellin, isobergapten. Substitution of furan ring condensed with coumarin ring as well as change of its position leads to loss of photosensitizing activity. It was determined that the activity of plant sap of the genus Hogweed is in direct dependence on such factors as qualitative and quantitative content of furanocoumarins in the plant sap, the amount of sap and the area of the skin lesion zone, the time of contact of the affected skin areas with the plant sap, the intensity of ultraviolet irradiation and the time of its effect on the affected areas, as well as the peculiarities of each person (e.g., age, skin phototype). The methods of standard therapy of three clinical forms of phytophotodermatitis were analyzed. It was found that currently no specific clinical recommendations for the diagnostics and treatment of phytophotodermatitis resulting from contact with the sap of hogweeds. At the end of the article, the conclusion is formulated that one of current and promising tasks of pharmaceutical technology may be the development of drugs used in the treatment of burns caused by the sap of plants of the genus Hogweed, taking into account the mechanism of action of furanocoumarins.

Keywords: hogweed; drugs; prevention of phytophotodermatitis; therapy of phytophotodermatitis; phytophotodermatitis; photosensitizing effect; furanocoumarins.

To cite this article

Klimkina EA, Okolelova MS, Smirnova ES. Analysis of data on phytophotodermatitis caused by contact with the sap of plants of the genus Hogweed (*Heracleum* L.). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):183–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

Received: 12.12.2023

Accepted: 27.01.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

关于因接触博尔舍维克属植物 (*Heracleum* L.) 汁液而引起的植物皮炎的数据分析

Ekaterina A. Klimkina, Marina S. Okolelova, Elena S. Smirnova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

由于被用作农用饲料作物，博尔舍维克属植物 (*Heracleum* L.) 的过度生长迅速蔓延，这是俄罗斯联邦目前面临的一个严重问题。这一过程对植被的生物多样性产生了负面影响，破坏了自然生态系统，并造成了重大的经济损失。不过，如果不是因为它们具有侵蚀性，*Heracleum* L. 属植物在俄罗斯联邦境内的积极传播也不会造成如此大的灾难。当植物汁液接触皮肤时，会引起植物光性皮炎，这是一种类似于I、II和III级热烧伤的烧伤。研究考虑了 *Heracleum* L. 属植物汁液中主要生物活性物质的定性和定量组成。研究表明，导致植物皮炎的生物活性物质是呋喃香豆素。已经证实，呋喃香豆素之所以具有明显的光敏活性，是因为香豆素的 6、7 和 7、8 位存在一个呋喃环。这类化合物包括补骨脂素及其主要衍生物：黄毒素、佛手柑素、异补骨脂素、当归素（异补骨脂素）及其主要衍生物：补骨脂素、异佛手柑素。呋喃环与香豆素环的缩合取代及其位置的改变会导致光敏活性的丧失。研究结果表明，*Heracleum* L. 属植物汁液的活性直接取决于以下因素：植物汁液中呋喃香豆素的定性和定量含量、汁液量和皮肤损伤区的面积、患处皮肤与植物汁液接触的时间、紫外线照射强度和照射到患处的时间，以及每个人的特征（如年龄、皮肤类型）。分析了三种临床形式的植物光性皮炎的标准治疗方法。结果发现，目前还没有专门的临床建议来诊断和治疗因接触 *Heracleum* L. 属植物汁液而引起的植物性皮肤炎。总之，考虑到呋喃香豆素的作用机理，制药技术的一项实际而有前景的任务可能是开发用于治疗 *Heracleum* L. 属植物汁液引起的烧伤的药物。

关键词：*Heracleum* L.；药用制剂；植物性皮肤炎预防；植物性皮肤炎治疗；植物性皮肤炎；光敏作用；呋喃香豆素。

To cite this article

Klimkina EA, Okolelova MS, Smirnova ES. 关于因接触博尔舍维克属植物 (*Heracleum* L.) 汁液而引起的植物皮炎的数据分析. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):183–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624470>

收到: 12.12.2023

接受: 27.01.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Борщевики относятся к семейству Сельдерейные, или Зонтичные (*Apiaceae*), роду Борщевик (*Heracleum* L.). Латинское название *Heracleum* дано Карлом Линнеем в честь героя древнегреческой мифологии Геракла за мощь и силу растений из этого рода. Характерное для России название «борщевик» растение получило благодаря популярному блюду — борщу, в который добавляли съедобные виды борщевиков вместо картофеля до его появления в России. Борщевики можно назвать и «медвежьей лапой» за большой размер и специфическую форму листьев. Всего в мире встречается почти 70 видов борщевика, в России распространены около 15 видов. В середине XX в. некоторые виды борщевика были внедрены во многие регионы страны как новые перспективные силосные кормовые растения. Однако из-за скорого прекращения возделывания борщевиков как кормовой культуры, а также из-за несоблюдения рекомендаций по ликвидации посевов борщевика растения вышли из-под контроля человека, причем с высокой степенью агрессивности. Таким образом, распространение зарослей борщевика в настоящее время представляет серьезную проблему для Российской Федерации (РФ), оказывая отрицательное воздействие на биоразнообразие растительного покрова, разрушая природные экосистемы и нанося существенный экономический ущерб РФ [1–21]. Распространение борщевиков по территории РФ не было бы столь опасно, если бы не их негативные свойства: попадая на кожу человека, сок растений вызывает сильнейшие ожоги — фитофотодерматиты (ФФД), схожие с термическими ожогами I, II и III степени [22–24]. Исходя из вышесказанного представляет интерес анализ данных о биологически активных веществах (БАВ), входящих в состав сока растений рода Борщевик и вызывающих ожоги, а также о терапии ожогов, вызванных их соком.

Цель исследования — проанализировать состав и содержание основных биологически активных веществ сока растений рода Борщевик и механизм их действия, а также способы лечения фитофотодерматита, вызванного контактом с соком борщевика, для дальнейшего обоснования необходимости разработки лекарственных препаратов, применяемых в терапии ФФД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом исследования стал информационно-аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, связанной с распространением растений рода Борщевик на территории РФ, а также с химическим составом и последствиями контакта с соком растений данного рода. Проведен латентно-семантический, исторический, структурно-логический, контент-анализ, а также статистический анализ литературных источников. В ходе исследования использованы документальные материалы библиотеки Российской академии наук, библиотеки Ботанического института им. В.Л. Комарова Российской академии наук, Фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Научной библиотеки им. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета, Фундаментальной библиотеки Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета имени С.М. Кирова, ресурсы информационно-поисковых систем (в том числе Федерального института промышленной собственности, Государственной публичной научно-технической библиотеки и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химический состав БАВ сока борщевиков. В состав сока растений рода Борщевик входят следующие основные группы БАВ: кумарины, эфирные масла, жирные масла, флавоноиды, липиды, сапонины, алкалоиды. Данные о среднем содержании указанных групп БАВ в соке растений рода Борщевик, а также о действии, которое они оказывают, представлены в таблице 1 [25–33, 37].

Из БАВ, входящих в состав сока борщевиков, отдельно стоит остановиться на кумаринах [31–38], так как именно эта группа БАВ вызывает поражения кожных покровов — ФФД [22–24, 32, 36].

Кумарины представляют собой гетероциклические соединения, производные ортокумаровой (цис-ортооксикоричной) кислоты, в основе строения которых лежит ненасыщенный ароматический лактон цис-ортокумаровой кислоты — 5,6-бензо-альфа-пирон, или кумарин (рис. 1).

Таблица 1. Основные группы БАВ сока растений рода Борщевик, их средняя массовая доля и основное действие

Table 1. Main groups of biologically active substances in the juice of plants of the genus Hogweed, their average mass fraction and main effect

Группа БАВ	Средняя массовая доля, %	Основное действие
Кумарины	1,66–4,00	Фотосенсибилизирующее, антиоксидантное, антимикробное
Эфирные масла	0,02–3,00	Антимикробное, антиоксидантное
Жирные масла	19,80–24,02	Антиатерогенное
Флавоноиды	0,74–0,78	Антиоксидантное
Липиды	2,51–2,57	Антимикробное
Сапонины	2,79–2,89	Токсическое
Алкалоиды	0,71–0,75	Токсическое

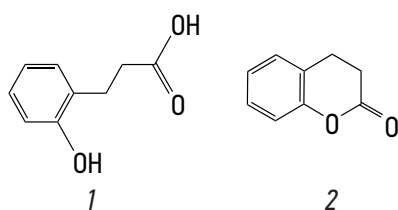


Рис. 1. Строение ортокумаровой кислоты (1) и кумарина (2)
Fig. 1. Structure of orthocoumaric acid (1) and coumarin (2)

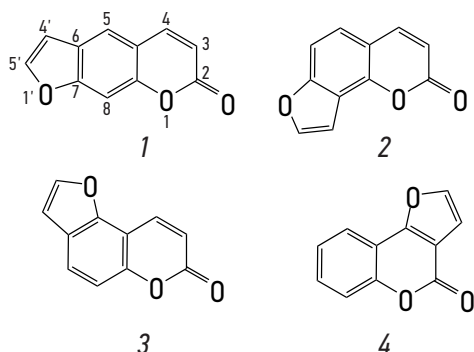


Рис. 2. Строение фуранокумаринов: псоралена (1), ангелицина (2), аллопсоралена (3), 3,4-фурукумарина (4)
Fig. 2. Structure of furanocoumarins: psoralen (1), angelicin (2), allopsoralen (3), 3,4-furocoumarin (4)

В составе сока борщевиков содержится в среднем до 30 различных кумаринов, при этом около 25 % из них относятся к оксикумаринам, а 75 % — к фуранокумаринам (ФК). Фуранокумарины, или, другими словами, фурукумарины (кумарон-альфа-пироны) представляют собой соединения, содержащие сконденсированное с кумарином в 3,4-, 5,6-, 6,7- или 7,8-положениях ядро фурана. По отношению расположения фуранового цикла к основному ядру (кумарину) и от места конденсации фуранового цикла различают линейные (линеарные) 6,7-фурукумарины (производные псоралена) и угловые (ангулярные): производные 7,8-фурукумарина (производные ангелицина), 5,6-фурукумарины (производные аллопсоралена) и 3,4-фурукумарины (рис. 2) [32–44].

Установлено, что выраженная фотосенсибилизирующая активность ФК определяется наличием фуранового кольца в положениях 6,7 и 7,8 кумарина. Замена фуранового кольца, сконденсированного с кумариновым, а также изменение его положения приводит к потере фотосенсибилизирующей активности [38–39, 46].

К природным ФК относятся псорален и основные его производные: ксантотоксин, бергаптен, бергамотин, императорин, изопимпинеллин и ангелицин (изопсорален) и его основные производные: фондин, пимпинеллин, изобергаптен. Присутствие других производных псоралена и ангелицина, которых в настоящее время открыто более тридцати, в соке растений рода *Борщевик* незначительно [4, 32, 37–40].

Основные ФК и ориентировочная массовая доля некоторых из них в соке наиболее распространенных видов растений рода *Борщевик* представлены в таблице 2.

Фотосенсибилизирующее действие фуранокумаринов. При попадании на кожу линейные и ангулярные фуранокумарины резко повышают ее чувствительность к ультрафиолетовому излучению, вызывая повреждение кожи (фитодермию), сходное с термическим поражением [22–24, 46–49]. Так как в развитии фитодермии большое значение имеет ультрафиолетовое облучение (УФО), то это позволяет отнести данное повреждение кожи к фитофотодерматитам. В настоящее время установлено, что линейные ФК, особенно бергаптен, ксантотоксин и псорален, обладают более выраженными фотосенсибилизирующими свойствами, чем ангулярные ФК. Доказано также, что именно наличие фотодинамически активных ФК в растении является доминантным признаком ФФД [38, 45–48].

ФФД проявляются в виде острой, похожей на солнечный ожог эритемы и отека, часто линейного или причудливого распределения, отражающего места контакта. Эти фототоксические реакции носят неиммунологический характер и могут возникать у всех людей при условии, что достаточная концентрация фотосенсибилизирующего агента фотоактивируется адекватной дозой длинноволнового УФО [24, 39, 46].

Фотосенсибилизирующая активность сока растений рода *Борщевик* находится в прямой зависимости от следующих факторов [24, 49, 50]:

- 1) качественное и количественное содержание ФК в соке растений (табл. 2);
- 2) площадь зоны поражения кожи;
- 3) количество сока, попавшего на зону поражения кожи;
- 4) время контакта пораженных участков кожи с соком растений;
- 5) интенсивность УФО и время его воздействия на пораженные участки;
- 6) особенности каждого человека (например, возраст, фототип кожи).

Особенность ФФД — отсутствие в первые минуты и часы после контакта кожи с соком борщевиков каких-либо субъективных проявлений. Ощущение жжения, зуд и гиперемия появляются лишь спустя несколько часов. Между длительностью контакта кожи человека с соком растений, продолжительностью облучения солнечными лучами и фотосенсибилизирующей активностью ФК сока борщевиков существует прямая зависимость. При различном сочетании перечисленных выше факторов возникают ФФД, протекающие по типу термических ожогов I, II и III степени с тремя возможными клиническими формами, соответственно эритематозная, эритематозно-буллезная, эрозивно-язвенная [22–24, 46–50].

Терапия фитофотодерматита, вызванного контактом с соком растений рода *Борщевик*. Из литературных источников следует, что после контакта с растениями рода *Борщевик* человек должен немедленно промыть пораженный участок проточной водой с мылом, при

Таблица 2. Основные фуранокумарины сока наиболее распространенных видов растений рода Борщевик
Table 2. The main furanocoumarins in the juice of the most common plant species of the genus Hogweed

Фуранокумарины (массовая доля, %)	Борщевик Сосновского	Борщевик Меллендорфа	Борщевик Мантегацци	Борщевик сибирский
Псорален и его производные				
Псорален	0,85	+	0,92	–
Ксантотоксин (метоксален, 8-метоксипсорален)	1,15	0,42	1,13	0,51
Бергаптол (5-гидроксипсорален)	+	+	+	+
Бергаптен (5-метоксипсорален)	1,04	0,54	1,05	0,41
Бергамотин (5-гераноксипсорален)	+	+	+	+
Императорин (8-изопентенилоксипсорален)	0,09	+	0,18	+
Изоимператорин (5-изопентенилоксипсорален)	+	+	+	–
Изопимпинеллин (5,8-диметоксипсорален)	0,12	+	0,58	+
Ангелицин и его производные				
Ангелицин	0,63	0,32	0,34	0,31
Сфондин (6-метоксиангелицин)	0,35	0,17	0,66	0,87
Изобергаптен (5-метоксиангелицин)	0,42	+	0,28	+
Ангелицин и его производные				
Пимпинеллин (5,6-диметоксиангелицин)	0,21	+	1,00	+

Примечание. «+» — наличие вещества, массовая доля которого не установлена; «–» — отсутствие вещества.

необходимости обработать его антисептическим раствором, декспантенолом, наложить стерильную повязку, принять антигистаминный препарат. Необходимо избегать также ультрафиолетового излучения в течение по меньшей мере двух суток. В случае возникновения эритемы применяют стероидные лекарственные препараты местного действия, для снижения болевых ощущений используют нестероидные противовоспалительные средства [51, 52]. В терапии эритематозной формы ФФД широко применяют также вазелин и безрецептурные анальгетирующие лекарственные препараты, такие как ацетаминофен или ибупрофен, для облегчения боли и уменьшения воспаления [52]. При наличии буллезных поражений может потребоваться дальнейшее лечение, чаще всего в условиях стационара. Рекомендуется произвести прокол и дренаж маленькие пузырей, но крупные пузыри, обширные эпидермально-дермальные выделения, а также большие участки отслоившегося эпидермиса следует просто очистить и перевязать. Также могут применяться перорально стероидные лекарственные препараты для уменьшения воспаления в умеренных и тяжелых случаях. Эрозионно-язвенная форма ФФД может потребовать хирургического вмешательства, которое заключается в санации, буллэктомии или фасциотомии [52, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не обнаружено специальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению фитофотодерматитов, возникающих в результате контакта с соком растений рода Борщевик. В связи с этим исследования клинической симптоматики подобных фитофотодерматитов, выбор тактики их лечения, а также разработка лекарственных препаратов для терапии фитофотодерматитов, в том числе с учетом патогенетических механизмов фуранокумаринов, содержащихся в соке растений рода Борщевик, являются весьма актуальными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Далькэ И.В., Захожий И.Г., Чадин И.Ф. Распространение борщевика Сосновского и мероприятия по его ликвидации на территории МО ГО «Сыктывкар» (Республика Коми) // Вестник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. 2018. № 3 (205). С. 2–13. EDN: VJWTNJ doi: 10.31140/j.vestnikib.2018.3(205).1
2. Богданов В.Л., Николаев Р.В., Шмелева И.В. Инвазия экологически опасного растения борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden) на территории европейской части России // Региональная экология. 2011. № 1–2 (31). С. 43–52. EDN: TWHUIN
3. Арепьева Л.А., Арепьев Е.И., Казаков С.Г. Распространение борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden) на южной границе вторичного ареала в европейской части России // Российский журнал биологических инвазий. 2021. Т. 14, № 2. С. 2–15. EDN: SUGZHG doi: 10.35885/1996-1499-2021-14-2-2-15
4. Куренкова Е.М., Стародубцева А.М. Растения рода *Heracleum* L. на сенокосах и пастбищах лесной зоны Европейской части России // Кормопроизводство. 2018. № 5. С. 15–26. EDN: XOAMQP doi: 10.25685/KRM.2018.2018.13026
5. Озерова Н.А., Кривошеина М.Г. Особенности формирования вторичных ареалов борщевиков Сосновского и Мантегацци (*Heracleum Sosnowskyi*, *H. mantegazzianum*) на территории России // Российский журнал биологических инвазий. 2018. Т. 11, № 1. С. 78–87. EDN: YSIMFP
6. Лунева Н.Н. Борщевик Сосновского в Российской Федерации // Защита и карантин растений. 2014. № 3. С. 12–18. EDN: RYEMSJ
7. Абрамова Л.М., Голованов Я.М., Рогожникова Д.Р. Борщевик Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden., *Apiaceae*) в Башкортостане // Российский журнал биологических инвазий. 2021. Т. 14, № 1. С. 2–12. EDN: WYZZLLX doi: 10.35885/1996-1499-2021-14-1-2-12
8. Сацыперова И.Ф. Борщевики флоры СССР — новые кормовые растения. Л.: Наука, 1984. 223 с. EDN: YLDSSY
9. Озерова Н.А., Широкова В.А., Кривошеина М.Г., Петросян В.Г. Пространственное распределение борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi*) в долинах больших и средних рек Восточно-Европейской равнины (по материалам экспедиционных исследований 2008–2016 гг.) // Российский журнал биологических инвазий. 2017. Т. 10, № 3. С. 38–63. EDN: ZENBPR
10. Мышляков С.Г., Артемова А.И. Картографирование мест произрастания борщевика Сосновского по космическим снимкам Sentinel 2. В сб.: Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. Пятнадцатая Всероссийская открытая конференция 13–17 ноября. Москва, 2017. С. 380. EDN: YXGGBV
11. Эбель А.Л., Зыкова Е.Ю., Михайлова С.И., и др. Расселение и натурализация инвазивного вида *Heracleum sosnowskyi* Manden. (*Apiaceae*) в Сибири. В сб.: Экология и география растений и растительных сообществ. Материалы IV Международной научной конференции 16–19 апреля. Екатеринбург, 2018. С. 1065–1070. EDN: XUUPVR
12. Антипина Г.С., Платонова Е.А. Инвазивные виды *Lupinus polyphyllus* Lindl. и *Heracleum sosnowskyi* Manden. в ботаническом саду Петрозаводского университета // Научные записки природного заповедника «Мыс Мартыан». 2022. № 13. С. 79–88. EDN: ZISDCM doi: 10.36305/2413-3019-2022-13-79-88
13. Шумовская Д.А. Опыт изучения и использования борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden.) в Российской Федерации, Беларуси, Казахстане, Литве, Латвии, Эстонии, Польше // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. 2023. № 4. С. 126–139. EDN: ADAUUN doi: 10.36535/0235-5019-2023-04-2
14. Афонин А.Н., Лунева Н.Н., Ли Ю.С., Коцарева Н.В. Эколого-географический анализ распространения и встречаемости борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden) в связи со степенью аридности территорий и его картирование для европейской территории России // Экология. 2017. № 1. С. 66–69. EDN: XHMOYT doi: 10.7868/S0367059717010036
15. Лунева Н.Н., Конечная Г.Ю., Смекалова Т.Н., Чухина И.Г. О статусе вида борщевика Сосновского *Heracleum sosnowskyi* Manden. на территории РФ // Вестник защиты растений. 2018. № 3 (97). С. 10–15. EDN: VJWTIN doi: 10.31993/2308-6459-2018-3(97)-10-15
16. Андреева Л.В. Борщевик как источник экологических проблем. В сб.: Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биозологии и биотехнологии. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 20 мая. Ульяновск, 2022. С. 8–10. EDN: EAWGPE
17. Садовникова Т.П., Ульянкина Т.Д., Снакин В.В. Опасный интродуцент: борщевик Сосновского // Использование и охрана природных ресурсов в России. 2018. № 3 (155). С. 61–65. EDN: YZRBIL
18. Ozerova N.A. Vectors of *Heracleum sosnowskyi* Manden. Invasion on the territory of Moscow region: history and modernity (as exemplified by the Shakhovskaya Urban District). In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Т. 867. Moscow, 2021. P. 012074. EDN: UULDNQ doi: 10.1088/1755-1315/867/1/012074
19. Патент РФ на изобретение № 2706552С1/19.11.2019. Бюл. № 32. Петрова И.В., Осминин А.Г., Юсупов И.А., и др. Способ уничтожения борщевика Сосновского. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2706552C1> (дата обращения: 04.06.2023).
20. Патент РФ на изобретение № 2750754С2/02.07.2021. Бюл. № 19. Шаповалов Д.А., Озерова Н.А., Кривошеина М.Г. и др. Способ защиты земель от распространения борщевика Сосновского. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2750754C2> (дата обращения: 03.05.2023).
21. Патент РФ на изобретение № 2683517С1/28.03.2019. Бюл. № 10. Егоров А.Б., Павлюченкова Л.Н. Способ уничтожения борщевика. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2683517C1_20190328 (дата обращения: 08.05.2023).
22. Симонова А.Ю., Белова М.В., Ильяшенко К.К., и др. Фотохимический дерматит вследствие контакта с соком борщевика Сосновского // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020. Т. 9, № 4. С. 653–658. EDN: LPLNXJ doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-653-658
23. Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Пидченко Н.Е., Поцхверия М.М. Фотохимические дерматиты в результате контакта с соком борщевика Сосновского // Московская медицина. 2019. № 6 (34). С. 91. EDN: AFIXAF
24. Тамразова О.Б., Селезнев С.П., Тамразова А.В. Фитодерматиты у детей, вызванные борщевиком Сосновского // Педиатрия. Consilium Medicum. 2019. № 2. С. 53–57. EDN: KIMQWI doi: 10.26442/26586630.2019.2.190418

25. Шеплякова В.Э. Групповой состав липидных соединений и свободные кислоты листьев борщевика Сосновского осеннего и летнего сборов. В сб.: Проблемы и перспективы устойчивого развития промышленности в XXI веке: от теории к практике. Студенческая конференция, 21 апреля. Санкт-Петербург, 2022. С. 151–154. EDN: YXUYDW
26. Ткаченко К.Г. Род *Heracleum* L. — перспективные эфирномасличные растения. В сб.: Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений. Международная научно-практическая конференция, 13–14 июня. Симферополь, 2019. С. 88–92. EDN: AOPOLT
27. Киреева Н.Е., Шеховцова А.Ю., Кувардин Н.В. Методы подготовки к использованию борщевика Сосновского в лекарственном растительном сырье. В сб.: Поколение будущего: Взгляд молодых ученых-2020. Девятая международная молодежная научная конференция, 12–13 ноября. Курск, 2020. С. 111–113. EDN: MQAJZL
28. Ходжиматов М., Наврузшоева Г. *Heracleum lehmannianum bunge* — ценное эфирномасличное растение // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2007. № 1. С. 28–31. EDN: ZOLNRH
29. Ткаченко К.Г. Эфирные масла и систематика рода *Heracleum* L. // *Turczaninowia*. 2010. Т. 13, № 4. С. 74–87. EDN: MWKRRV
30. Орлин Н.А. Об извлечении кумаринов из борщевика // Успехи современного естествознания. 2010. № 3. С. 13–14. EDN: KYRHQF
31. Stefanachi A., Leonetti F., Pisani L., et al. Coumarin: A naturale, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds // *Molecules*. 2018. Vol. 23, N 2. P. 250. doi: 10.3390/molecules23020250
32. Черняк Д.М. Борщевик Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.) и борщевик Меллендорфа (*Heracleum Moellendorffii* Hance) на юге Приморского края (биологические особенности, перспективы использования и биологическая активность): дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2013. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/borshchevik-sosnovskogo-heracleum-sosnowskyi-manden-i-borshchevik-moellendorffa-heracleum-moel> (дата обращения: 04.05.2023).
33. Grzędzicka E. Invasion of the Giant Hogweed and the Sosnowsky's Hogweed as a Multidisciplinary Problem with Unknown Future — A Review // *Earth*. 2022. Vol. 3, N 1. P. 287–312. doi: 10.3390/earth3010018
34. Ходжиматов М., Наврузшоева Г. О кумаринах из плодов *Heracleum lehmannianum* Bunge // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2008. Т. 51, № 7. С. 549–553. EDN: OUWFSF
35. Андреева Л.В. Содержание кумаринов в борщевике Сосновского в зависимости от региона его произрастания. В сб.: Современные подходы к развитию агропромышленного, химического и лесного комплексов. Проблемы, тенденции, перспективы. Всероссийская научно-практическая конференция, 17 марта. Великий Новгород, 2021. С. 155–159. EDN: VSIHPR
36. Jakubowicz O., Żaba C., Nowak G., et al. *Heracleum sosnowskyi* Manden // *Ann. Agric. Environ. Med*. 2012. Vol. 19, N 2. P. 327–328. PMID: 22742809
37. Politowicz J., Gębarowska E., Prockow J., et al. Antimicrobial activity of essential oil and furanocoumarin fraction of three *Heracleum* species // *Acta Pol. Pharm*. 2017. Vol. 74, N 2. P. 723–728. PMID: 29624280
38. Bruno R., Barreca D., Protti M., et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest // *Molecules*. 2019. Vol. 24, N 11. P. 2163. doi: 10.3390/molecules24112163
39. Ozek G., Yur S., Goger F., et al. Furanocoumarin Content, Antioxidant Activity, and Inhibitory Potential of *Heracleum verticillatum*, *Heracleum sibiricum*, *Heracleum angustisectum*, and *Heracleum ternatum* extracts against enzymes involved in alzheimer's disease and type II diabetes // *Chemistry & Biodiversity*. 2019. Vol. 16, N 4. P. 1–25. doi: 10.1002/cbdv.201800672
40. Bahadori M.B., Dinparast L., Zengin G. The Genus *Heracleum*: A comprehensive review on its phytochemistry, pharmacology, and ethnobotanical values as a useful herb // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2016. Vol. 15, N 6. P. 1018–1039. doi: 10.1111/1541-4337.12222
41. Ложкин А.В., Саканян Е.И. Природные кумарины: методы выделения и анализа (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40, № 6. С. 47–56. EDN: TALJMN doi: 10.30906/0023-1134-2006-40-6-47-56
42. Ламан Н.А., Усик А.В. Локализация и состав кумаринов в корнях борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden.) // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. 2020. Т. 65, № 1. С. 71–75. EDN: TRRTP doi: 10.29235/1029-8940-2020-65-1-71-75
43. Козлова Г.Г., Пихтовников С.В., Белоусова К.А., Латипова Л.Ф. Извлечение кумаринов из природных источников с целью применения в синтезе комплексов лантанидов // Бюллетень науки и практики. 2016. № 6. С. 31–34. EDN: WBDUXF doi: 10.5281/zenodo.55870
44. Пунегов В.В., Груздев И.В., Триандафилов А.Ф. Анализ состава липофильных веществ в соке *Heracleum sosnowskyi* до и после электроразрядной кавитационной обработки // Химия растительного сырья. 2019. № 3. С. 61–68. EDN: ZFUKPE doi: 10.14258/jcprm.2019034253s
45. Tiley G.E., Dodd F.S., Wade P.M. *Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier // *Journal of Ecology*. 1996. Vol. 84, N 2. P. 297–319. doi: 10.2307/2261365
46. Patocka J., Cupalova K. Giant Hogweed and photodermatitis // *Mil. Med. Sci. Lett. (Voj. Zdrav. Listy)*. 2017. Vol. 86, N 3. P. 135–138. doi: 10.31482/mmsl.2017.021
47. Karimian-Teherani D., Kinaciyan T., Tanew A. Photoallergic contact dermatitis to *Heracleum giganteum* // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2008. Vol. 24, N 2. P. 99–101. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00346.x
48. Kasperkiewicz K., Erkiert-Polguj A., Budzisz E. Sunscreening and photosensitizing properties of coumarins and their derivatives // *Lett. Drug Des. Discov*. 2016. Vol. 13, N 5. P. 465–474. doi: 10.2174/1570180812666150901222106
49. Невозинская З.А., Поткаев Н.Н., Корсунская И.М., и др. Фотофито-дерматиты // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12, № 3. С. 72–76. EDN: SUDQPH
50. Muzykiewicz A., Nowak A., Klimowicz A., Florkowska K.M. Fotoalergeny i związki fototoksyczne pochodzenia roślinnego. Zagrożenia i korzyści terapeutyczne // *Kosmos. Problemy nauk biologicznych*. 2017. Vol. 66, N 2. S. 207–216.
51. Вонс Б.В., Чубка М.Б., Грошовый Т.А. Проблема лечения ожоговой травмы и характеристика лекарственных средств для местного лечения ожогов // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. Т. 11, № 1. С. 119–125. EDN: YTXQWY doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123731

52. Jermendy G., Visolyi G. Phytophotodermatitis bullosa in an elderly patient // *Advances in Dermatology and Allergology*. 2022. Vol. 39, N 3. P. 611–612. doi: 10.5114/ada.2022.117538

53. Flanagan K.E., Blankenship K., Houk L. Botanical briefs: Phytophotodermatitis caused by giant Hogweed (*Heracleum mantegazzianum*) // *Cutis*. 2021. Vol. 108, N 5. P. 251–253. doi: 10.12788/cutis.0389

REFERENCES

1. Dalke IV, Zakhoshyi IG, Chadin IF. Distribution of *Heracleum sosnowskyi* on the territory of the Syktyvkar city (Komi Republic, Russia) and management of the invasion by the city administration. *Bulletin of the Institute of Biology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2018;3(205):2–13. (In Russ.) doi: 10.31140/j.vestnikib.2018.3(205).1
2. Bogdanov VL, Nikolaev RV, Shmeleva IV. Invasion of an ecologically dangerous plant, *Sosnowsky's hogweed* (*Heracleum sosnowskyi* Manden.), on the territory of the European part of Russia. *Regional'naya Ekologiya*. 2011;(1–2(31)):43–52. (In Russ.) EDN: TWHUIN
3. Arepieva LA, Arepiev EI, Kazakov SG. Distribution of *Sosnowsky's hogweed* (*Heracleum Sosnowskyi*) on the southern border of the secondary range in the European part of Russia. *Russian Journal of Biological Invasions*. 2021;14(2):2–15. (In Russ.) EDN: SUGZHG doi: 10.35885/1996-1499-2021-14-2-2-15
4. Kurenkova EM, Starodubtseva AM. *Heracleum L.* species in hayfields and pastures of the forest zone in European Russia. *Fodder Journal*. 2018;(5):15–26. (In Russ.) EDN: XOAMQP doi: 10.25685/KRM.2018.2018.13026
5. Ozerova NA, Krivosheina MG. Patterns of secondary range formation for *Heracleum Sosnowskyi* and *H. mantegazzianum* on the territory of Russia. *Russian Journal of Biological Invasions*. 2018;11(1):78–87. (In Russ.) EDN: YSIMFP
6. Luneva NN. *Heracleum Sosnowsky* in the Russian Federation. *Protection and quarantine of plants*. 2014;(3):12–18. (In Russ.) EDN: RYEMSJ
7. Abramova LM, Golovanov YaM, Rogozhnikova DR. *Sosnovsky hogweed* (*Heracleum Sosnovskyi* Manden., Apiaceae) in Bashkortostan // *Russian Journal of Biological Invasions*. 2021;14(1):2–12. (In Russ.) EDN: WYZZLLX doi: 10.35885/1996-1499-2021-14-1-2-12
8. Satsyperova IF. Hogweeds of the USSR flora are new forage plants. Leningrad: Nauka Publ.; 1984. 223 p. (In Russ.) EDN: YLDSSY
9. Ozerova NA, Shirokova VA, Krivosheina MG, Petrosyan VG. The spatial distribution of *Sosnowsky's hogweed* (*Heracleum sosnowskyi*) in the valleys of big and medium rivers of the East-European Plain (on materials of field studies 2008–2016). *Russian Journal of Biological Invasions*. 2017;10(3):38–63. (In Russ.) EDN: ZEHBPR
10. Myshlyakov SG, Artemova AI. Mapping the habitats of *Sosnovsky's hogweed* using Sentinel 2 satellite images. In: *Modern problems of remote sensing of the Earth from space*. Fifteenth All-Russian open conference, November 13–17. Moscow; 2017:380. (In Russ.) EDN: YXGGBB
11. Ebel' AL, Zykova EYu, Mikhailova SI, et al. Dispersal and naturalization of the invasive species *Heracleum sosnowskyi* Manden. (Apiaceae) in Siberia. In: *Ecology and geography of plants and plant communities*. Materials of the IV International Scientific Conference, April 16–19. 2018; Ekaterinburg:1065–1070. (In Russ.) EDN: XUUPVR
12. Antipina GS, Platonova EA. Invasive species *Lupinus polyphyllus* Lindl. and *Heracleum sosnowskyi* Manden. in the Botanical Garden of Petrozavodsk University. *Scientific Notes of the "Cape Martyan" Nature Reserve*. 2022;(13):79–88. (In Russ.) EDN: ZISDCM doi: 10.36305/2413-3019-2022-13-79-88
13. Shumovskaya DA. Experience in the study and use of *Sosnowskyi hogweed* (*Heracleum sosnowskyi* Manden.) in the Russian Federation, Belarus, Kazakhstan, Lithuania, Latvia, Estonia and Poland. *Problems of the environment and natural resources*. 2023;(4):126–139. (In Russ.) EDN: ADAUHH doi: 10.36535/0235-5019-2023-04-2
14. Afonin AN, Luneva NN, Li YuS, Kotsareva NV. Ecological-geographical analysis of distribution pattern and occurrence of cow-parsnip (*Heracleum sosnowskyi* Manden) with respect to area aridity and its mapping in European Russia. *Russian Journal of Ecology*. 2017;(1):66–69. (In Russ.) EDN: XHMOYT doi: 10.7868/S0367059717010036
15. Luneva NN, Konechnaya GYu, Smekalova TN, Chukhina IG. On status of *Heracleum sosnowskyi* Manden. on the territory of Russian Federation. *Bulletin of plant protection*. 2018;(3(97)):10–15. (In Russ.) EDN: VJWTIN doi: 10.31993/2308-6459-2018-3(97)-10-15
16. Andreeva LV. Hogweed as a source of environmental problems. In: *Fundamental and applied research in priority areas of bioecology and biotechnology*. Materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, May 20. Ulyanovsk; 2022:8–10. (In Russ.) EDN: EAWGPE
17. Sadovnikova TP, Ul'yankina TD, Snakin VV. Dangerous introduce: the *Heracleum sosnowskyi* Manden. *Use and protection of natural resources in Russia*. 2018;(3(155)):61–65. (In Russ.) EDN: YZRBIL
18. Ozerova NA. Vectors of *Heracleum sosnowskyi* Manden. Invasion on the territory of Moscow region: history and modernity (as exemplified by the Shakhovskaya Urban District). In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. T. 867. Moscow, 2021:012074. EDN: UULDNQ doi: 10.1088/1755-1315/867/1/012074
19. Patent RUS2706552C1/19.11.2019. Byul. N 32. Petrova IV, Osminin AG, Yusupov IA, et al. Method for destroying *Sosnovsky's hogweed*. (In Russ.) Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2706552C1> (date of access: 04.06.2023).
20. Patent RUS2750754C2/02.07.2021. Byul. N 19. Shapovalov DA, Ozerova NA, Krivosheina MG, et al. A method of protecting lands from the spread of *Sosnovsky's hogweed*. (In Russ.) Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2750754C2> (date of access: 03.05.2023).
21. Patent RUS2683517C1/28.03.2019. Byul. N 10. Egorov AB, Pavlyuchenkova LN. Method for destroying hogweed. (In Russ.) Access mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2683517C1_20190328 (date of access: 08.05.2023).
22. Simonova AYU, Belova MV, Ilyashenko KK, et al. Photochemical dermatitis due to contact with *Sosnovsky hogweed*. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(4):653–658. (In Russ.) EDN: LPLNXJ doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-653-658
23. Simonova AYU, Ilyashenko KK, Pidchenko NE, Potkhveria MM. Photochemical dermatitis as a result of contact with the juice of *Sosnovsky's hogweed*. *Moskovskaya meditsina*. 2019;(6(34)):91. (In Russ.) EDN: AFIXAF
24. Tamrazova OB, Seleznev SP, Tamrazova AV. Phytodermatitis in children caused by the *Sosnovski hogweed*. *Pediatrics*.

Consilium Medicum. 2019;(2):53–57. (In Russ.) EDN: KIMQWI doi: 10.26442/26586630.2019.2.190418

25. Sheplyakova VE. Group composition of lipid compounds and free acids of leaves of Sosnovsky hogweed in autumn and summer. In: *Problems and prospects for sustainable development of industry in the 21st century: from theory to practice*. Student conference, April 21. Saint Petersburg; 2022:151–154. (In Russ.) EDN: YXUYDW

26. Tkachenko KG. Genus *Heracleum* L. — prospective essential oil plants. In: *Scientific and innovative potential for the development of production, processing and use of essential oil and medicinal plants*. International scientific and practical conference, June 13–14. Simferopol'; 2019:88–92. (In Russ.) EDN: AOPOLT

27. Kireeva NE, Shekhovtsova AY, Kuvardin NV. Methods of preparation for the use of Sosnovsky's hogweed in medicinal plant raw materials. In: *Generation of the Future: View of Young Scientists-2020*. Ninth International Youth Scientific Conference, November 12–13. Kursk; 2020:111–113. (In Russ.) EDN: MQAJZL

28. Khodzimatov M, Navruzshoeva G. *Heracleum lehmannianum* bunge — plant with aromatics oil. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan. Otdeleniye biologicheskikh i meditsinskikh nauk*. 2007;(1):28–31. (In Russ.) EDN: ZOLNRH

29. Tkachenko KG. Essential oils and systematics of the genus *Heracleum* L. *Turczaninowia*. 2010;13(4):74–87. (In Russ.) EDN: MWKRRV

30. Orlin NA. On the extraction of coumarins from hogweed. *Advances in current natural sciences*. 2010;(3):13–14. (In Russ.) EDN: KYRHQF

31. Stefanachi A, Leonetti F, Pisani L, et al. Coumarin: A naturale, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds. *Molecules*. 2018;23(2):250. doi: 10.3390/molecules23020250

32. Chernyak DM. Sosnovsky's hogweed (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.) and Moellendorf's hogweed (*Heracleum Moellendorffii* Hance) in the south of Primorsky Krai (biological features, prospects for use and biological activity): [dissertation]. Vladivostok; 2013. Available from: <https://www.dissercat.com/content/borshchevik-sosnovskogo-heracleum-sosnowskyi-manden-i-borshchevik-moellendorfa-heracleum-moel> (access date: 04.05.2023). (In Russ.)

33. Grzędzicka E. Invasion of the Giant Hogweed and the Sosnowsky's Hogweed as a Multidisciplinary Problem with Unknown Future — A Review. *Earth*. 2022;3(1):287–312. doi: 10.3390/earth3010018

34. Khodzimatov M, Navruzshoeva G. Cumarian *Heracleum lehmannianum* Bunge fruits. *Reports of the National Academy of Sciences of Tajikistan*. 2008;51(7):549–553. (In Russ.) EDN: OUWFSF

35. Andreeva LV. Dependence of the coumarin content in the Sosnovsky hogweed on the region of its growth. In: *Modern approaches to the development of agro-industrial, chemical and forestry complexes*. Problems, trends, prospects. All-Russian scientific and practical conference, March 17. Veliky Novgorod; 2021:155–159. (In Russ.) EDN: VSIHPR

36. Jakubowicz O, Żaba C, Nowak G, et al. *Heracleum sosnowskyi* Manden. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(2):327–328. PMID: 22742809

37. Politowicz J, Gębarowska E., Prockow J., et al. Antimicrobial activity of essential oil and furanocoumarin fraction of three *Heracleum* species. *Acta Pol Pharm*. 2017;74(2):723–728. PMID: 29624280

38. Bruno R, Barreca D, Protti M, et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. *Molecules*. 2019;24(11):2163. doi: 10.3390/molecules24112163

39. Ozek G, Yur S, Goger F, et al. Furanocoumarin Content, Antioxidant Activity, and Inhibitory Potential of *Heracleum verticillatum*,

Heracleum sibiricum, *Heracleum angustisectum*, and *Heracleum ternatum* extracts against enzymes involved in alzheimer's disease and type II diabetes. *Chemistry & Biodiversity*. 2019;16(4):1–25. doi: 10.1002/cbdv.201800672

40. Bahadori MB, Dinparast L, Zengin G. The Genus *Heracleum*: A comprehensive review on its phytochemistry, pharmacology, and ethnobotanical values as a useful herb. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2016;15(6):1018–1039. doi: 10.1111/1541-4337.12222

41. Lozhkin A, Sakanyan EI. Natural coumarins: methods of extraction. *Pharmaceutical Chemical Journal*. 2006;40(6):47–56. (In Russ.) EDN: TALJMN doi: 10.30906/0023-1134-2006-40-6-47-56

42. Laman NA, Usik AW. Localization and composition of coumarins in roots of *Heracleum Sosnowskyi* Manden. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological Series*. 2020;65(1):71–75. (In Russ.) EDN: TRRPTP doi: 10.29235/1029-8940-2020-65-1-71-75

43. Kozlova GG, Pikhtovnikov SV, Belousova KA, Latipova LF. Extraction of coumarins from natural sources for use in the synthesis of complexes of lanthanides. *Bulletin of Science and Practice*. 2016;(6):31–34. (In Russ.) EDN: WBDUXF doi: 10.5281/zenodo.55870

44. Punegov VV, Gruzdev IV, Triandafilov AF. Analysis of the composition of lipophilic substances in *Heracleum Sosnowskyi* juice before and after electric discharge cavitation treatment. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2019;(3):61–68. (In Russ.) EDN: ZFUKPE doi: 10.14258/jcprm.2019034253

45. Tiley GE, Dodd FS, Wade PM. *Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier. *Journal of Ecology*. 1996;84(2):297–319. doi: 10.2307/2261365

46. Patocka J, Cupalova K. Giant Hogweed and photodermatitis. *Mil Med Sci Lett (Voj Zdrav Listy)*. 2017;86(3):135–138. doi: 10.31482/mmsl.2017.021

47. Karimian-Teherani D, Kinacyan T, Tanew A. Photoallergic contact dermatitis to *Heracleum giganteum*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(2):99–101. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00346.x

48. Kasperkiewicz K, Erkiert-Polguj A, Budzisz E. Sunscreening and photosensitizing properties of coumarins and their derivatives. *Lett Drug Des Discov*. 2016;13(5):465–474. doi: 10.2174/1570180812666150901222106

49. Nevozhinskaya ZA, Potekaev NN, Korsunskaya IM, et al. Photophytophotodermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(3):72–76. (In Russ.) EDN: SUDQPH

50. Muzykiewicz A, Nowak A, Klimowicz A, Florkowska KM. Fotoalergeny i związki fototoksyczne pochodzenia roślinnego. Zagrożenia i korzyści terapeutyczne. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych*. 2017;66(2):207–216. (In Polish)

51. Vons BV, Chubka MB, Groshovyi TA. The problem of treatment of burns' wounds and characteristic of drugs for the local treatment of burns. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2018;11(1):119–125. (In Ukrainian) EDN: YTXQWY doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123731

52. Jermendy G, Visolyi G. Phytophotodermatitis bullosa in an elderly patient. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2022;39(3): 611–612. doi: 10.5114/ada.2022.117538

53. Flanagan KE, Blankenship K, Houk L. Botanical briefs: Phytophotodermatitis caused by giant Hogweed (*Heracleum mantegazzianum*). *Cutis*. 2021;108(5):251–253. doi: 10.12788/cutis.0389

ОБ АВТОРАХ

***Екатерина Александровна Климкина**, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармации; Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37АИ;
ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Марина Сергеевна Околелова, канд. фармацевт. наук;
ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Елена Сергеевна Смирнова, канд. фармацевт. наук;
ORCID: 0009-0009-4820-4313; eLibrary SPIN: 9290-4277;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Ekaterina A. Klimkina**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals), Associate Professor of the Pharmacy Department; address: 37AI, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0000-0002-3391-7208; eLibrary SPIN: 9298-8619;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Marina S. Okolelova, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals);
ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Elena S. Smirnova, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals);
ORCID: 0009-0009-4820-4313; eLibrary SPIN: 9290-4277;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 591.112.2+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

Новый лик сахарного диабета — нарушения ритма и проводимости

М.С. Тюрюпов, П.О. Однокол, Г.Г. Кутелев, У.А. Комарова

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обзорная статья посвящена изменениям сердечного ритма на фоне сахарного диабета 2-го типа, который является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. В последние годы наблюдается все большая связь между сахарным диабетом и нарушениями сердечного ритма. Аритмии, такие как тахикардия, брадикардия и фибрилляция предсердий, часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом второго типа и могут иметь серьезные последствия для здоровья и качества жизни. Сахарный диабет второго типа все чаще встречается в мире в связи с ростом малоподвижного образа жизни, избыточного веса, абдоминальной формы ожирения, а также диеты, содержащей слишком много жиров и углеводов. Инсулиннезависимый диабет — метаболическое заболевание, ответственное за вегетативную невропатию сердца, которая поражает как симпатические, так и парасимпатические волокна, что можно объяснить неблагоприятным влиянием уровня глюкозы в крови на вариабельность сердечного ритма. Несмотря на то что золотым стандартом считаются сердечно-сосудистые рефлексорные тесты для оценки сердечно-сосудистой автономной невропатии, одним из самых главных показателей работы сердца является измерение вариабельности сердечного ритма — это вариация между двумя последовательными сокращениями: чем выше вариация, тем выше активность парасимпатической нервной системы. Высокая вариабельность сердечного ритма отражает тот факт, что человек может постоянно адаптироваться к изменениям микросреды. Таким образом, низкая вариабельность сердечного ритма — маркер сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ВСП; нарушение сердечного ритма; пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; сахарный диабет второго типа; фибрилляция предсердий; экстрасистолия (наджелудочковая и желудочковая).

Как цитировать

Тюрюпов М.С., Однокол П.О., Кутелев Г.Г., Комарова У.А. Новый лик сахарного диабета — нарушения ритма и проводимости // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

The new face of diabetes mellitus — rhythm and conduction disorders

Mark S. Tyuryupov, Polina O. Odnokol, Gennadiy G. Kutelev, Ul'yana A. Komarova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review article is devoted to changes in heart rhythm against the background of type 2 diabetes mellitus, which is one of the most common endocrine diseases. In recent years, there has been an increasing association between type 2 diabetes mellitus and heart rhythm disorders. Arrhythmias such as tachycardia, bradycardia and atrial fibrillation are common in patients with type 2 diabetes and can have serious consequences on health and quality of life. Type 2 DM is increasingly common worldwide due to the rise in sedentary lifestyles, overweight, abdominal forms of obesity, and diets containing too much fat and carbohydrates. Insulin-independent diabetes is a metabolic disease responsible for autonomic neuropathy of the heart that affects both sympathetic and parasympathetic fibers, which can be explained by the adverse effect of blood glucose levels on heart rate variability (HRV). Although the gold standard is cardiovascular reflex tests to assess cardiovascular autonomic neuropathy, one of the most important is the measurement of heart rate variability (HRV). HRV is the variation between two consecutive contractions: the higher the variation, the higher the activity of the parasympathetic nervous system. A high HRV reflects the fact that a person can constantly adapt to changes in the microenvironment. Thus, low HRV is a marker of cardiovascular risk.

Keywords: extrasystole (supraventricular and ventricular); FP; heart rhythm disturbance; HRV; paroxysmal supraventricular tachycardia; type 2 diabetes mellitus.

To cite this article

Tyuryupov MS, Odnokol PO, Kutelev GG, Komarova UA. The new face of diabetes mellitus — rhythm and conduction disorders. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

Received: 28.02.2024

Accepted: 17.04.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

以心律和传导障碍为表现形式的糖尿病新面貌

Mark S. Tyuryupov, Polina O. Odnokol, Gennadiy G. Kutelev, Ul'yana A. Komarova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

综述文章重点介绍了2型糖尿病背景下的心率变化，2型糖尿病是最常见的内分泌疾病之一。近年来，糖尿病与心律失常之间的关系日益密切。心动过速、心动过缓和心房颤动等心律失常在2型糖尿病患者中很常见，并可能对健康和生活质量产生严重影响。由于久坐不动的生活方式、超重、腹部肥胖以及饮食中含有过多脂肪和碳水化合物，2型糖尿病在全球范围内越来越常见。胰岛素依赖型糖尿病是一种导致心脏自主神经病变的代谢性疾病，会影响交感和副交感神经纤维。这可以用血糖水平对心率变异性的不利影响来解释。尽管心血管反射测试被认为是评估心血管自主神经病变的金标准，但心脏功能最重要的指标之一是心率变异性的测量。这是两个连续收缩之间的变化：变化越大，副交感神经系统的活动越强。高心率变异性反映了一个人能够不断适应微环境的变化。因此，心率变异性低是心血管风险的标志。

关键词：心率变异性；心律失常；阵发性室上性心动过速；2型糖尿病；心房颤动；期外收缩（室上性和室性）。

To cite this article

Tyuryupov MS, Odnokol PO, Kutelev GG, Komarova UA. 以心律和传导障碍为表现形式的糖尿病新面貌. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar627539>

收到: 28.02.2024

接受: 17.04.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушения сердечного ритма и сахарный диабет второго типа (СД2), находясь в тесной патогенетической связи,отягчают течение друг друга. Если раньше считалось, что аритмии и блокады у этой группы пациентов встречаются достаточно редко, то сейчас ввиду повышения продолжительности жизни пациентов с СД2 частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости растет [1, 2]. Особняком стоит проблема развития аритмий неатеросклеротического генеза у этой группы пациентов. Если механизм развития нарушений ритма и проводимости у лиц с клинически манифестным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в настоящее время понятен, то формирование аритмий на фоне структурно неизмененного миокарда у пациентов с СД2 остается перспективным и недостаточно изученным направлением в патофизиологии и кардиологии [3].

На данный момент рядом авторов утверждается, что инсулинорезистентность, гликемия, сопутствующие метаболические нарушения прямо или косвенно оказывают повреждающее действие на проводящую систему сердца [4]. Развивающаяся и прогрессирующая на фоне сахарного диабета автономная полинейропатия затрагивает и вегетативную нервную систему. Дисбаланс в последней также приводит к развитию нарушений ритма сердца. В совокупности все названные факторы объясняют более высокую предрасположенность этой группы пациентов к аритмиям.

Проблема профилактики нарушений сердечного ритма у пациентов, страдающих СД2, остро стоит в современной повестке медицинского сообщества и требует решения.

Цель исследования — анализ современных представлений о патофизиологических механизмах и факторах риска аритмогенеза при с СД2, а также обсуждение подходов к стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти у этой когорты больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзорную статью включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, описывающие нарушения сердечного ритма при СД2 за период 2015–2022 гг. Поиск проводился в библиографических базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLIBRARY. Для обзора отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла собой поисковый запрос по ключевым терминам «нарушение сердечного ритма», «СД 2-го типа», «ВСП», «ДАКН». Из полученного перечня выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Вручную рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего просмотрено 1050 названий, 95 полных статей, 31 из которых была включена в настоящий обзор.

Эпидемиология нарушений ритма и проводимости у пациентов с сахарным диабетом второго типа

У пациентов с СД2 встречается весь спектр нарушений ритма от безобидных одиночных суправентрикулярных экстрасистол до фибрилляции желудочков. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) относится к наиболее распространенным нарушениям ритма сердца у пациентов с СД2 и имеет пять градаций: 0 — аритмии отсутствуют за последние 24 часа наблюдения; 1 — фиксируется не более 30 аритмий в течение часа мониторинга, монотопные и мономорфные; 2 — больше 30 в час, те же; 3 — появляются полиморфные экстрасистолы; 4.1 — спаренные мономорфные; 4.2 — парные полиморфные; 5 — характерно наличие вентрикулярной тахикардии (экстрасистолы, которые возникают более трех раз подряд). Однако в многочисленных исследованиях показано, что для оценки прогностической значимости ЖЭ имеет значение не столько ее высокая градация, сколько характер основного заболевания и наличие органического поражения сердца, которые определяют риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Распространенность ЖЭ, по данным Холтеровского мониторирования, достигает 35–65 % [5].

В основе повышенной эктопической активности миокарда при СД2 лежат структурно-метаболические изменения миокарда, диабетическая кардиальная автономная нейропатия, электролитный дисбаланс. Гипергликемия ассоциируется с укорочением рефрактерного периода и увеличением автоматизма эктопических очагов [6].

Клиническое значение экстрасистолии при СД2 определяется ее проаритмогенным потенциалом. ЖЭ могут инициировать пароксизмы желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, особенно на фоне предшествующей ишемии миокарда [7].

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди лиц с СД2 в популяционных исследованиях варьирует от 9 до 20 % [6]. СД2 ассоциирован с 1,8-кратным повышением риска ФП по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [8]. Основными факторами, предрасполагающими к ФП при СД2, являются структурное ремоделирование предсердий, диабетическая кардиомиопатия, автономная дисфункция. Кроме того, хроническая гипергликемия способствует фиброзу миокарда предсердий и электрическому ремоделированию [9]. Также установлено, что компенсация углеводного обмена ассоциируется со снижением частоты рецидивов ФП после кардиоверсии, однако вопрос об обратимости аритмогенности остается дискуссионным [10].

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое (>100 уд/мин) регистрируется более, чем у 15 % пациентов с СД2, что обусловлено, вероятно, диабетической автономной дисфункцией за счет преимущественного поражения парасимпатических нервных волокон [11]. Синусовая тахикардия при СД2 отличается отсутствием адекватного снижения ЧСС в ночные часы и нарушением

восстановления ритма после нагрузки [12]. Клиническое значение хронической тахикардии определяется ее неблагоприятным влиянием на течение ишемической болезни сердца и на прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Кроме того, повышенная ЧСС способствует развитию тахиаритмий по механизму re-entry [13].

Распространенность нарушений атриовентрикулярной проводимости у пациентов с СД2 составляет 25–45 % [14]. Наиболее часто регистрируются атриовентрикулярные блокады I степени, реже — полные блокады ножек пучка Гиса [15]. Ключевую роль в генезе нарушений проводимости при СД2 играет развитие микроангиопатического поражения проводящей системы сердца и диабетической автономной кардиальной нейропатии. Нарушения атриовентрикулярной проводимости ассоциированы со снижением перфузионного резерва миокарда и являются предиктором внезапной сердечной смерти у пациентов с СД2 [1].

Факторы риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с сахарным диабетом второго типа

В результате систематического обзора нами выделены основные факторы риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с СД2 (рис. 1):

- 1) диабетическая автономная кардиальная нейропатия;
- 2) нарушение вегетативной регуляции сердца;
- 3) изменение интервала QT;
- 4) электролитные нарушения.

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия (ДАКН) один из ведущих механизмов, лежащих в основе развития аритмий у пациентов, страдающих сахарным диабетом [8]. Распространенность ДАКН среди пациентов с СД2, по данным разных авторов, варьирует от 16 до 90 % и в среднем составляет 53 % [1].

Патогенез ДАКН обусловлен диффузным поражением вегетативных нервных волокон в результате метаболических нарушений, хронической гипергликемии, оксидативного стресса. Преимущественно страдают длинные тонкие немиелинизированные нервные волокна, составляющие в том числе проводящую систему сердца. Нарушения в проведении эфферентных импульсов от центров вегетативной нервной системы к пейсмекерным кардиомиоцитам и импульсов по основным проводящим путям ассоциированы с развитием аритмий и блокад от проксимального уровня проводящей системы сердца до дистального ее уровня [16].

Клинически ДАКН проявляется снижением вариабельности сердечного ритма, хронотропной некомпетентностью, нарушениями проводимости, склонностью к развитию бради- и тахиаритмий. Доказано неблагоприятное влияние ДАКН на риск летальных аритмогенных событий, внезапной сердечной смерти при СД2. Повышается риск развития синусовой тахикардии, суправентрикулярной экстрасистолии, пароксизмальных форм фибрилляции предсердий в 1,8–2 раза [2, 17].

Нарушение вегетативной регуляции сердца

СД2 ассоциируется с выраженными изменениями вегетативной регуляции сердца, обусловленными как прямым токсическим влиянием гипергликемии на нервные волокна, так и вторичным поражением в виде микроангиопатии и ишемии [18].

Дизавтономия при СД2 проявляется в нарушении восстановления сердечного ритма после физической нагрузки и циркадных ритмов ЧСС [19].

У пациентов с СД2 отмечается снижение общей вариабельности сердечного ритма и ее спектральных составляющих, что отражает угнетение автономных модулирующих влияний на ритм сердца и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [4].

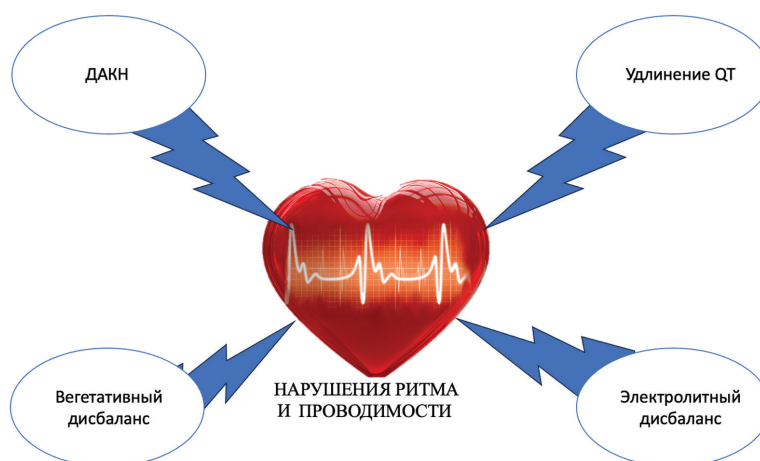


Рис. 1. Основные причины, приводящие к нарушению ритма сердца и проводимости у пациентов с СД2
Fig. 1. The main causes leading to cardiac arrhythmias and conduction disorders in patients with DM2

Изменение интервала QT

Удлинение интервала QT (>450 мс у мужчин, >470 мс у женщин) — электрокардиографический маркер желудочковой электрической нестабильности, склонности к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», фибрилляции желудочков. Удлинение QT обнаруживается у 30–40 % пациентов с СД2 [20].

В основе увеличения QT лежит комплекс метаболических и электролитных нарушений при СД2, приводящих к изменению кинетики трансмембранных ионных токов в кардиомиоцитах. Доказана связь между длительностью QT и выраженностью хронических диабетических осложнений (ретинопатии, нефропатии), которые становятся частыми причинами инвалидизации в современном мире [21]. Избыточное количество глюкозы в крови приводит к повреждению почечных клубочков и сосудов, из-за чего нарушается выделительная функция почек. Длительно существующая гликемия изменяет структуру стенки кровеносных сосудов сетчатки глаза, делает их более проницаемыми, позволяя жидкости проникать во внутрисетчаточное пространство. Учитывая важность ранней диагностики, все пациенты с сахарным диабетом должны ежегодно проходить офтальмологическое и нефрологическое обследование.

Таким образом, СД2 ассоциирован с электрической нестабильностью миокарда, опосредованной удлинением реполяризации желудочков, что способствует развитию жизнеопасных желудочковых аритмий.

Электролитные нарушения

В настоящее время имеются данные о связи СД2 с электролитными нарушениями, в частности с гипокалиемией и гипомagneмией [22].

По данным ряда авторов, гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л) встречается от 6 до 30 % пациентов с СД2 [23, 24]. Она обусловлена повышенной экскрецией ионов калия почками на фоне имеющихся у пациентов инсулинорезистентности и гиперальдостеронизма. Дефицит калия приводит к нарушению процессов реполяризации желудочков, что способствует возникновению эктопических очагов в миокарде и ФП [23].

Гипомagneмия отмечается у 13–47 % больных СД2. Она связана с усилением ренальной экскреции на фоне осмотического диуреза и вторичного гиперальдостеронизма. Недостаток магния провоцирует суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма за счет увеличения автоматизма синусового и эктопических водителей ритма [7].

Таким образом, основные факторы развития нарушений сердечного ритма — диабетическая автономная кардиальная нейропатия и нарушение вегетативной регуляции сердца — являются первичным звеном патогенеза, что обусловлено возрастной гибелью парасимпатических нейронов миокарда. Изменение интервала QT вторично и может быть связано как с полной гибелью

парасимпатической части вагуса, иннервирующей миокард, так и со стойкими электролитными нарушениями, которые возникают в результате трех различных групп событий: трансклеточных сдвигов (особенно из-за высоких доз инсулина или в результате метаболического ацидоза), аномальных потерь (потери в желудочно-кишечном тракте, почках, диализе или гипомagneмией) или неадекватных потерь, а также в результате применения диуретиков.

Диагностика нарушений ритма и проводимости у пациентов с сахарным диабетом второго типа

Диагностика нарушений ритма и проводимости у пациентов с СД2 должна включать в себя стандартную ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма.

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях позволяет выявить нарушения ритма и проводимости у пациентов с СД2, оценить длительность интервалов PQ, QRS, QT. Данный метод обладает высокой специфичностью, однако его чувствительность в выявлении пароксизмальных аритмий не превышает 25 % [7]. Патологические изменения на ЭКГ при СД2 включают синусовую тахикардию, экстрасистолию, АВ-блокады I–III степени, ФП, удлинение QT. Важным диагностическим критерием ДАКН является ригидный синусовый ритм (вариабельность $RR < 15$ мс) [25].

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру значительно повышает выявляемость аритмий у пациентов СД2 по сравнению с ЭКГ покоя. Данный метод позволяет подтвердить эктопический характер тахикардии, зарегистрировать пароксизмы наджелудочковых и желудочковых аритмий, оценить циркадные паттерны ритма [16]. Холтеровское мониторирование имеет важное прогностическое значение. Так, количество желудочковых экстрасистол более десяти в час и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии коррелируют со снижением общей выживаемости пациентов с СД2 [1].

Вариабельность ритма сердца

Вариабельность ритма сердца (ВРС) отражает состояние вегетативной регуляции, нарушение которой играет ключевую роль в патогенезе аритмий при СД2. Анализ ВРС включает как геометрические, так и спектральные методы. В рамках оценки ВРС следует обращать внимание на следующие показатели [26, 27]:

1. **SDNN** — стандартное отклонение средних интервалов NN, рассчитанных за короткие периоды, обычно за пять минут. Отражая все циклические компоненты, данный показатель позволяет оценить общую изменчивость сердечного ритма за период наблюдения, что помогает в диагностике вегетативной дисфункции проводящей системы сердца.

2. **RMSSD** — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. Этот показатель преимущественно отражает влияние

парасимпатического отдела (ПО) вегетативной нервной системы (ВНС) на ритм сердца, в том числе синусовую аритмию, связанную с дыханием. При доминировании влияния симпатического отдела (СО) ВНС на сердце его значение снижается, а при доминировании влияния ПО — возрастает. Отмечается, что RMSSD предпочтительнее, так как он обладает лучшими статистическими свойствами, отражая состояние парасимпатической нервной системы, отвечающей за восстановление после физиологического и/или эмоционального стресса.

3. TP — общая мощность спектра, отражает суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм. Спектральный анализ ВСП позволяет оценить абсолютную и относительную активность СО и ПО ВНС, а также участие в процессах регуляции сердечного ритма гуморальных факторов. Принято делить спектрограмму на три участка (диапазона): высокочастотные колебания (HF), низкочастотные колебания (LF), очень низкочастотные колебания (VLF). Например, высокочастотный пик, соответствующий HF-волнам, исчезает при селективном угнетении тонуса блуждающего нерва с помощью атропина, а мощность LF-волн, наоборот, возрастает при активации СО под влиянием ортостатической пробы, при повышении артериального давления или при стрессе. В то же время мощность LF-волн снижается, а мощность HF-волн возрастает при введении β -адреноблокаторов.

4. VLF — мощность «очень» низкочастотной составляющей спектра. VLF-волны проявляются даже при кратковременных (5-минутных) записях ЭКГ. Эта спектральная составляющая сердечного ритма, характеризует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

5. LF — отражает мощность волн низкой частоты. В состоянии покоя он может отражать барорефлексную активность — механизм, помогающий поддерживать артериальное давление. Высокое значение LF можно увидеть после зевка, вдоха или в случае, если частота дыхания 8,5 и менее вдохов в минуту — активность парасимпатки.

6. HF — мощность волн высокой частоты. Считается, что эти колебания являются показателем активности ПО ВНС и определяются ритмом дыхания, т. е. каждому колебанию HF-волн соответствует дыхательный цикл. Снижение мощности быстрых (HF-) волн может сигнализировать о развивающейся вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу или гипертонической болезни. Увеличение мощности HF-волн сверх нормы после 40 лет может служить предвестником нарушений ритма, в первую очередь мерцательной аритмии.

Представленные данные указывают на то, что временные и спектральные показатели ВСП способны отражать активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Часть этих показателей позволяет говорить преимущественно о влиянии на ритм сердца одного из отделов ВНС (СО или ПО), а часть — об их совместном

влиянии. Измерение ВРС целесообразно использовать для стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с СД2. Кроме того, динамический анализ ВРС позволяет оценивать эффективность проводимой терапии диабета и сопутствующих заболеваний.

Основные направления лечения нарушений ритма у пациентов с сахарным диабетом второго типа

Основными направлениями лечения нарушений ритма у пациентов с СД2 традиционно являются модификация образа жизни, медикаментозная терапия и хирургическая коррекция анатомического субстрата аритмии.

Немедикаментозные методы профилактики аритмий у пациентов СД2 включают отказ от курения, контроль массы тела, регулярные физические нагрузки, нормализацию липидного профиля [16]. Установлено, что аэробные тренировки ассоциируются с достоверным уменьшением числа желудочковых нарушений ритма, по данным холтеровского мониторирования, уже после 12 недель регулярных занятий [13]. Таким образом, оптимизация образа жизни должна рассматриваться как обязательная составляющая комплексной профилактики аритмий у больных СД2 наряду с медикаментозной терапией.

Медикаментозная антиаритмическая терапия при СД2 включает несколько направлений: коррекция электролитных нарушений, лечение сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), назначение антиаритмических препаратов [27]. Для коррекции гипокалиемии и гипомagneмией используются препараты K^+ , Mg^{++} внутрь или парентерально. Препаратами выбора при симптомной желудочковой экстрасистоллии являются бета-адреноблокаторы [14]. При рецидивирующей ФП наряду с бета-блокаторами и амиодароном применяются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), статины, оказывающие противовоспалительный эффект на миокард предсердий [19]. Обязательным компонентом терапии является адекватное лечение ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ с использованием бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона, антитромботических средств.

Хирургические подходы при рефрактерных жизнеугрожающих аритмиях у пациентов с СД2 включают радиочастотную абляцию, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора [9, 15]. Катетерная абляция наиболее эффективна в лечении симптомной желудочковой экстрасистоллии, пароксизмальных реципрокных аритмий. При неэффективности медикаментозной терапии ФП выполняется изоляция легочных вен. Имплантируемые антиаритмические устройства (ИКД, ЭКС) показаны пациентам с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 35 %, высоким риском

жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Их использование достоверно улучшает прогноз у данной категории больных [28].

Достижение компенсации углеводного обмена является базисным подходом в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, включая аритмии, у пациентов с СД2 [15]. Показано, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1 % ассоциируется со значимым снижением частоты фатальных аритмий у пациентов с СД2 [5]. Оптимизация гликемического контроля способствует уменьшению выраженности электролитных нарушений, диабетической дисавтономии. Вместе с тем результаты крупных клинических исследований (ACCORD, ADVANCE) не выявили достоверного влияния интенсивной сахароснижающей терапии на частоту фатальных аритмий у пациентов с длительным анамнезом СД2 [29]. Такой подход может быть оправдан на ранних стадиях заболевания. Таким образом, гликемический контроль является обязательным, но недостаточным условием профилактики аритмий при СД2.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность аритмий среди пациентов с СД2 значительно выше по сравнению с общей популяцией, что определяет их медицинскую и социальную значимость.

2. Ключевая роль в генезе аритмогенных событий принадлежит хронической гипергликемии, приводящей к поражению проводящей системы сердца, структурно-метаболическому ремоделированию миокарда, развитию диабетической автономной нейропатии.

3. Для диагностики нарушений ритма и проводимости, а также для стратификации риска жизнеугрожающих аритмий видится целесообразным выполнение пациентам

с СД2 холтеровского мониторирования ЭКГ с обязательной оценкой геометрических и спектральных характеристик ВРС.

4. Подчеркнута роль компенсации гликемии, однако не до конца ясен оптимальный уровень гликемического контроля для профилактики аритмий.

5. Требуют уточнения подходы к медикаментозной и немедикаментозной профилактике фатальных нарушений ритма. Нет one-for-all алгоритма антиаритмической терапии с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

6. Дальнейшее накопление фундаментальных знаний о молекулярных механизмах аритмогенеза при СД2, проведение крупных клинических исследований позволит оптимизировать скрининг, стратификацию риска и лечебные подходы с целью улучшения прогноза этой сложной категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора: Г.Г. Кутелев, М.С. Тюрюпов — разработка общей концепции, дизайн исследования, итоговая правка статьи; П.О. Однокол, У.А. Комарова — анализ литературы, написание статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magliano D.J., Sacre J.W., Harding J.L., et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus — implications for morbidity and mortality // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N 6. P. 321–331. doi: 10.1038/s41574-020-0334-z
2. Yun J.S., Ko S.H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes // *Metabolism.* 2021. Vol. 123. Art. 154838. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154838
3. Leopoulou M., Theofilis P., Kordalis A., et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation—from pathophysiology to treatment // *World J. Diabetes.* 2023. Vol. 14, N 5. P. 512–527. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.512
4. Benichou T., Pereira B., Mermillod M., et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *PloS One.* 2018. Vol. 13, N 4. Art. e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166
5. Joubert M., Manrique A., Cariou B., et al. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways // *Diabetes Metab.* 2019. Vol. 45, N 3. P. 238–247. doi: 10.1016/j.diabet.2018.07.003
6. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 10. С. 4–13. EDN: BHBUBI doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
7. Conning-Rowland M., Cubbon R.M. Molecular mechanisms of diabetic heart disease: Insights from transcriptomic technologies // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2023. Vol. 20, N 6. Art. 14791641231205428. doi: 10.1177/14791641231205428
8. Канорский С.Г., Коваленко Ю.С. Особенности развития, возможности профилактики и лечения фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом. // *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023. Т. 4, № 1. С. 19–27. (In Russ.) EDN: BUTJD doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27
9. Demir K., Avci A., Kaya Z., et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Cardiol.* 2016. Vol. 67, N 4. P. 378–383. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.003
10. Katsiki N., Kotsa K., Stoian A.P., et al. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabe-

tes // *Curr. Pharm. Des.* 2020. Vol. 26, N 43. P. 5637–5649. doi: 10.2174/1381612826666200909142658

11. Субботин А.К., Тарловская Е.И., Мазалова М.Е. Результаты длительного мониторингирования ЭКГ в зависимости от вида антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2019. Т. 3, № 1. С. 526–531. EDN: YKVMUS

12. Motairek I., Al-Kindi S. Ameliorating Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2023. Vol. 52, N 1. P. 135–147. doi: 10.1016/j.ecl.2022.07.002

13. McRae M., Low Wang C.C. Macrovascular Complications // *Prim. Care.* 2022. Vol. 49, N 2. P. 255–273. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.012

14. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение пациентов с брадиаритмиями // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера).* 2021. № 6. С. 6–24. EDN: ZZHLZ doi: 10.17116/anaesthesiology20210616

15. Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет и нарушения ритма сердца // *Лечащий врач.* 2024. Т. 27, № 3. С. 7–15. EDN: VBZOSU doi: 10.51793/OS.2024.27.3.001

16. Lim L.L., Chow E., Chan J.N. Cardiorenal diseases in type 2 diabetes mellitus: clinical trials and real-world practice // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023. Vol. 19, N 3. P. 151–163. doi: 10.1038/s41574-022-00776-2

17. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2019. Vol. 124, N 8. P. 1160–1162. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665

18. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20, № 3. С. 185–193. EDN: ZCSJKF

19. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Особенности нарушений сердечного ритма и оценка их факторов риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Таврический медико-биологический вестник.* 2018. Т. 21. № 3. С. 58–64. EDN: YUKPED

20. Shah A., Isath A., Aronow W.S. Cardiovascular complications of diabetes // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 17, N 5. P. 383–388. doi: 10.1080/17446651.2022.2099838

21. O'Keefe J.H., Nassif M.E., Magwire M.L., et al. The elephant in the room: Why cardiologists should stop ignoring type 2 diabetes // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019. Vol. 62, N 4. P. 364–369. doi: 10.1016/j.pcad.2019.08.001

22. Hoek A.G., Dal Canto E., Wenker E., et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise // *Diabetologia.* 2024. Vol. 67, N 4. P. 574–601. doi: 10.1007/s00125-023-06068-2

23. Broni E.K., Ndumele C.E., Echouffo-Tcheugui J.B., et al. The Diabetes-Cardiovascular Connection in Women: Understanding the Known Risks, Outcomes, and Implications for Care // *Curr. Diab. Rep.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 11–25. doi: 10.1007/s11892-021-01444-x

24. Coregliano-Ring L., Goia-Nishide K., Rangel É.B. Hypokalemia in Diabetes Mellitus Setting // *Medicina (Kaunas).* 2022. Vol. 58, N 3. P. 431. doi: 10.3390/medicina58030431

25. Прекина В.И., Чернова И.Ю., Самолькина О.Г., и др. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом и инсультом // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27, № S6. С. 14. EDN: JSPBUY

26. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., et al. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring techniques in clinical practice // *Russian Journal of Cardiology.* 2014. Т. 19, № 2. С. 6–71. EDN: RXWMUZ

27. Rydén L., Ferrannini G., Mellbin L. Risk factor reduction in type 2 diabetes demands a multifactorial approach // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. Vol. 26, N 2_suppl. P. 81–91. doi: 10.1177/2047487319872015

28. Zaveri M.P., Perry J.C., Schuetz T.M., et al. Cancarevic I. Diabetic Cardiomyopathy as a Clinical Entity: Is It a Myth? // *Cureus.* 2020. Vol. 12, N 10. Art. e11100. doi: 10.7759/cureus.11100

29. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., и др. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма // *Вятский медицинский вестник.* 2011. № 3–4. С. 60–70. EDN: TKOTLB

REFERENCES

1. Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus — implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):321–331. doi: 10.1038/s41574-020-0334-z

2. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;123:154838. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154838

3. Leopoloulou M, Theofilis P, Kordalis A, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation—from pathophysiology to treatment. *World J Diabetes.* 2023;14(5):512–527. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.512

4. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4): e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166

5. Joubert M, Manrique A, Cariou B, et al. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):238–247. doi: 10.1016/j.diabet.2018.07.003

6. Shestakova M, Vikulova O, Zheleznyakova A, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.) EDN: BHBUBI doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364

7. Conning-Rowland M, Cubbon RM. Molecular mechanisms of diabetic heart disease: Insights from transcriptomic technologies. *Diab Vasc Dis Res.* 2023;20(6):14791641231205428. doi: 10.1177/14791641231205428

8. Kanorsky SG, Kovalenko YuS. Features of development, the possibility of prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(1):19–27. EDN: BUTIJD doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27

9. Demir K, Avci A, Kaya Z, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol.* 2016;67(4):378–383. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.003

10. Katsiki N, Kotsa K, Stoian AP, et al. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabetes. *Curr Pharm Des.* 2020;26(43):5637–5649. doi: 10.2174/1381612826666200909142658

11. Subbotin AK, Tarlovskaya EI, Mazalova ME. Results of long-term ecg monitoring depending on the type of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski.* 2019; 3(1):526–531. (In Russ.) EDN: YKVMUS

12. Motairek I, Al-Kindi S. Ameliorating Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023;52(1):135–147. doi: 10.1016/j.ecl.2022.07.002
13. McRae M, Low Wang CC. Macrovascular Complications. *Prim Care*. 2022;49(2):255–273. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.012
14. Zabolotskikh IB, Bautin AE, Grigoriyev EV, et al. Perioperative management of patients with bradyarrhythmia. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Media Sfera)*. 2021;(6):6–24. (In Russ.) EDN: ZZHLLZ doi: 10.17116/anaesthesiology20210616
15. Morgunov LYu. Diabetes mellitus and cardiac arrhythmia. *Lechashchiy vrach*. 2024;27(3):7–15. EDN: VBZOSU doi: 10.51793/OS.2024.27.3.001
16. Lim LL, Chow E, Chan JN. Cardiorenal diseases in type 2 diabetes mellitus: clinical trials and real-world practice. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(3):151–163. doi: 10.1038/s41574-022-00776-2
17. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019;124(8):1160–1162. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
18. Popov KA, Tokmakova AYU, Bondarenko IZ. Predictors and methods of diagnostics of myocardial autonomous innervation disorders in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Sakharnyi diabet*. 2017;20(3):185–193. (In Russ.) EDN: ZCSJKF
19. Krutikov ES, Tsvetkov VA, Chistyakova SI. Features of cardiac rhythm disturbances and assessment of their risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2018;21(3):58–64. (In Russ.) EDN: YUKPED
20. Shah A, Isath A, Aronow WS. Cardiovascular complications of diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(5):383–388. doi: 10.1080/17446651.2022.2099838
21. O'Keefe JH, Nassif ME, Magwire ML, et al. The elephant in the room: Why cardiologists should stop ignoring type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):364–369. doi: 10.1016/j.pcad.2019.08.001
22. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024; 67(4):574–601. doi: 10.1007/s00125-023-06068-2
23. Broni EK, Ndumele CE, Echouffo-Tcheugui JB, et al. The Diabetes-Cardiovascular Connection in Women: Understanding the Known Risks, Outcomes, and Implications for Care. *Curr Diab Rep*. 2022;22(1):11–25. doi: 10.1007/s11892-021-01444-x
24. Coregliano-Ring L, Goia-Nishide K, Rangel ÉB. Hypokalemia in Diabetes Mellitus Setting. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):431. doi: 10.3390/medicina58030431
25. Prekina VI, Chernova IYu, Samolkina OG, et al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus and stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S6):14. (In Russ.) EDN: JSPBUY
26. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO, et al. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring techniques in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):6–71. EDN: RXWMUZ
27. Rydén L, Ferrannini G, Mellbin L. Risk factor reduction in type 2 diabetes demands a multifactorial approach. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):81–91. doi: 10.1177/2047487319872015
28. Zaveri MP, Perry JC, Schuetz TM, et al. Cancarevic I. Diabetic Cardiomyopathy as a Clinical Entity: Is It a Myth? *Cureus*. 2020;12(10):e11100. doi: 10.7759/cureus.11100
29. Khodyrev GN, Khlybova SV, Tsirkin VI, et al. Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability. *Vyatka Medical Bulletin*. 2011;(3–4):60–70. (In Russ.) EDN: TKOTLB

ОБ АВТОРАХ

***Марк Сергеевич Тюрюпов;** адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Полина Олеговна Однокол; ORCID: 0000-0003-2033-9610; eLibrary SPIN: 6660-7128; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Геннадий Геннадьевич Кутелев, докт. мед. наук; ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511; Scopus Author ID: 57226122182; Researcher ID: KGM-7824-2024; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Ульяна Александровна Комарова; ORCID: 0009-0008-6729-2892; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Mark S. Tyuryupov;** address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Polina O. Odnokol; ORCID: 0000-0003-2033-9610; eLibrary SPIN: 6660-7128; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Gennady G. Kutelev, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511; Scopus Author ID: 57226122182; Researcher ID: KGM-7824-2024; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Uliana A. Komarova; ORCID: 0009-0008-6729-2892; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

УДК 616.71-073.75:623.974

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

Лучевая диагностика дисбарогенных изменений костей скелета у водолазного состава Военно-морского флота

В.В. Димиев, И.С. Железняк, Е.Б. Киреева, М.Н. Можина

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Количество водолазных спусков в мире неуклонно растет, как и сложность выполняемой работы в условиях повышенного давления окружающей среды. Также в целях повышения эффективности и расширения спектра выполняемых задач увеличиваются интенсивность, глубина погружений и время пребывания водолазов в условиях гипербарии. Эти факторы способствуют росту количества водолазной патологии, в том числе поражению костей скелета дисбарогенного генеза. Применяемые при прохождении ежегодных медицинских освидетельствований водолазов рентгенологические методы диагностики не всегда позволяют обнаружить дисбарогенные изменения в костях. Кроме того, клинические проявления данной патологии не имеют явной специфичности. В связи с этим можно предположить, что частота ее встречаемости у водолазов на сегодняшний день достоверно не установлена. Данная статья посвящена обзору литературы по возможностям лучевой диагностики дисбарогенных изменений костей скелета у специалистов, работа которых связана с пребыванием в условиях повышенного давления окружающей среды. В статье освещены результаты обзора англо- и русскоязычных публикаций, представленных в базах данных PubMed и научных электронных библиотеках России (eLIBRARY.RU и CYBERLENINKA.RU). В целях определения оптимальных методов лучевой диагностики проанализированы этиологические и патогенетические аспекты развития дисбарогенных дегенеративных и некротических изменений в костях скелета, а также опыт ученых по определению соответствующей лучевой семиотики. Учитывая, что наихудшим вариантом манифестации патологии костей дисбарогенного генеза является дисбарический (асептический) остеонекроз, нами были изучены литературные источники, посвященные вопросам его клинической и инструментальной диагностики. Одним из направлений в научном поиске явились работы авторов, исследующих возможности ранней инструментальной диагностики изменений в костных тканях, в частности возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике дисбарического остеонекроза. Кроме этого, были проанализированы данные по современным рентгенологическим методам, которые могут быть перспективны в качестве скрининг-диагностики дисбарогенных дегенеративных и некротических изменений в костях скелета.

Ключевые слова: асептический остеонекроз; глубоководные водолазные спуски; дайвинг; декомпрессионная болезнь; декомпрессионное газообразование; дисбарический остеонекроз; магнитно-резонансная томография.

Как цитировать

Димиев В.В., Железняк И.С., Киреева Е.Б., Можина М.Н. Лучевая диагностика дисбарогенных изменений костей скелета у водолазного состава Военно-морского флота // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 203–211. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

Imaging of bones dysbarogenic changes in navy divers

Vil' V. Dimiev, Igor' S. Zheleznyak, Elena B. Kireeva, Mariya N. Mozhina

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The number of diving descents in the world is steadily growing, as is the complexity of the work performed under conditions of increased environmental pressure. Also, in order to increase efficiency and expand the range of tasks performed, the intensity, depth of dives and the time divers spend in hyperbaric conditions are increasing. These factors contribute to an increase in the number of diving pathologies, including damage to the skeletal bones of dysbarogenic genesis. X-ray diagnostic methods used during annual medical examinations of divers do not always allow the detection of dysbarogenic changes in the bones; in addition, the clinical manifestations of this pathology do not have obvious specificity. In this regard, it can be assumed that the occurrence of this pathology among divers has not been reliably established to date. This article is devoted to a review of the literature on the possibilities of radiodiagnosis of dysbarogenic changes in skeletal bones in specialists whose work involves being in conditions of high environmental pressure. The article highlights the results of a literature review of English-language and Russian-language publications presented in the databases of PubMed and scientific electronic libraries of Russia (eLIBRARY.RU and CYBERLENINKA.RU). In order to determine the optimal methods of radiation diagnostics, the etiological and pathogenetic aspects of the development of dysbarogenic degenerative and necrotic changes in the bones of the skeleton, as well as the experience of scientists in determining the corresponding radiation semiotics, were analyzed. Considering that the worst manifestation of bone pathology of dysbarogenic origin is dysbaric (aseptic) osteonecrosis, we studied the literature on the issues of its clinical and instrumental diagnosis. One of the directions in scientific research was the work of authors exploring the possibilities of early instrumental diagnosis of changes in bone tissue, in particular the possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of dysbaric osteonecrosis. In addition, data on modern x-ray methods were analyzed, which may be promising as a screening diagnosis of dysbarogenic degenerative and necrotic changes in the bones of the skeleton.

Keywords: aseptic osteonecrosis; decompression gas formation; decompression sickness; deep-sea diving descents; diving; dysbaric osteonecrosis; magnetic resonance imaging.

To cite this article

Dimiev VV, Zheleznyak IS, Kireeva EB, Mozhina MN. Imaging of bones dysbarogenic changes in navy divers. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):203–211. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

Received: 04.12.2023

Accepted: 23.03.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

海军潜水员骨骼高压氧生成障碍性变化的放射学诊断

Vil' V. Dimiev, Igor' S. Zheleznyak, Elena B. Kireeva, Mariya N. Mozhina

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

全世界潜水任务的数量在稳步增加，在环境压力增加的情况下所做工作的复杂性也在稳步增长。此外，为了提高效率和扩大任务范围，潜水员在高压氧条件下的潜水强度、深度和停留时间也在不断增加。这些因素导致潜水病理数量的增加，包括压力异常发生的骨骼损伤。用于潜水员年度体检的X射线诊断方法并不总是能够检测到骨骼中的压力异常变化。此外，这种病症的临床表现也没有明显的特异性。因此，可以认为，迄今为止，这种病症在潜水员中的发生频率尚未得到可靠的确定。本文专门对在环境压力增大条件下工作的专家进行骨骼高压氧致畸病变放射诊断的可能性进行了文献综述。文章重点介绍了对PubMed数据库和俄罗斯科学电子图书馆（eLIBRARY.RU和CYBERLENINKA.RU）中的英文和俄文出版物的审查结果。为了确定最佳的径向诊断方法，分析了骨骼中压力失调性退行性和坏死性变化发展的病因和发病机制，以及科学家在确定适当放射符号学方面的经验。考虑到致畸性骨病理学最严重的表现是致畸性（无菌性）骨坏死，我们研究了有关其临床和仪器诊断的文献资料。科学研究的方向之一是研究早期仪器诊断骨组织变化的可能性，特别是磁共振成像在诊断坏死性骨坏死中的可能性。此外，我们还分析了有关现代放射学方法的数据，这些方法很有可能成为对骨骼中的坏死性退行性病变进行筛查诊断的手段。

关键词：无菌性骨坏死；深海潜水；潜水；减压病；减压气体；失调性骨坏死；磁共振成像。

To cite this article

Dimiev VV, Zheleznyak IS, Kireeva EB, Mozhina MN. 海军潜水员骨骼高压氧生成障碍性变化的放射学诊断. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):203–211. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar624213>

收到: 04.12.2023

接受: 23.03.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с расширением военно-политических и экономических интересов Российской Федерации продолжается активное освоение акватории Мирового океана, что требует значительного увеличения количества водолазных спусков, в том числе глубоководных.

Для выполнения подводных работ на больших глубинах и при экспозиции на грунте более 2 ч проводятся водолазные спуски методом длительного пребывания под повышенным давлением, так как они существенно эффективнее, чем кратковременные. Согласно показателю полезного времени работы, спуски этим методом опережают кратковременные в 10 раз на глубине 100 м, в 30 — на глубине 150 и в несколько сотен раз на глубинах более 300 м. На больших глубинах такие спуски являются практически единственной возможностью проведения водолазных работ. Во время таких спусков акванавты живут при давлении газовой среды, соответствующем заданной глубине, и выполняют работы на грунте до 4 ч в день, при этом для отдыха они возвращаются в барокамеру, а декомпрессия осуществляется однократно по окончании спуска. Продолжительность таких спусков может составлять 1 мес и более [1].

Организм водолаза во время осуществления спуска испытывает неблагоприятное воздействие факторов гипербарической среды: высокое гидростатическое и атмосферное давление, повышенные парциальные давления кислорода и индифферентных газов, плотность и вязкость дыхательных смесей, колебания температуры и влажности, активация условно патогенной микрофлоры и др. При регулярных глубоководных спусках и спусках методом длительного пребывания под повышенным давлением факторы гипербарической среды способствуют формированию в органах и системах необратимых патологических изменений. Таким образом, у водолазов наблюдаются специфические поражения органов и систем, связанные с их профессиональной деятельностью, не характерные для естественных возрастных изменений. К системам, наиболее подверженным действию факторов гипербарической среды, относится опорно-двигательный аппарат. По данным литературных источников, костно-суставная боль — одна из наиболее распространенных жалоб у водолазов-глубоководников и акванавтов после завершения профессиональной деятельности. Различными методами лучевой диагностики у них были выявлены множественные скрытые и прогрессирующие костно-суставные дефекты в виде участков разрежения и уплотнения трабекулярной структуры в плечевых, бедренных и большеберцовых костях и прилежащих крупных суставах [2, 3].

Во время ежегодных медицинских освидетельствований водолазов применяемые рентгенологические методы диагностики не всегда способны выявить дисбарогенные изменения в костях скелета. В связи с вышеуказанным

и отсутствием специфичности в клинических проявлениях данной патологии можно предположить, что частота ее встречаемости у водолазов на текущий момент точно не установлена.

Цель — на основании литературных данных сравнить клинико-морфологические и патогенетические аспекты развития дисбарогенных изменений костей скелета, а также оценить возможности современных методов лучевой диагностики по их выявлению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В научном обзоре проанализированы и использованы данные, опубликованные в открытых отечественных и зарубежных литературных источниках.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время патогенез дисбарогенных изменений в костях, в том числе наихудшего варианта в виде дисбарического остеонекроза, до конца не изучен, но большинство авторов к основному патогенетическому фактору относят декомпрессионное газообразование (ДГ) в организме водолаза. По имеющимся литературным данным, ДГ приводит к газовой эмболизации пузырьками азота внутрикостных кровеносных сосудов и появлению зон ишемии костной ткани. Также в результате повреждения пузырьками свободного газа клеток эндотелия сосудов развивается их воспаление, происходит активация процессов гиперкоагуляции с тромбозом внутрикостных сосудов и формированием в последующем новых очагов костной ишемии [4, 5].

Кроме этого, ряд авторов отмечают, что пузырьки свободного газа, образующиеся внутри костного мозга, приводят к его механическому повреждению и развитию отека. Формирующаяся при этом компрессия синусоидальной системы способствует развитию венозного стаза, повышению периферического сосудистого сопротивления и в конечном итоге приводит к усилению отека, что еще больше увеличивает внутрикостное давление, вызывая «компармент-синдром». Таким образом замыкается порочный круг и усиливается ишемия. Также в результате повреждения пузырьками свободного газа адипоцитов кости может развиваться жировая эмболия внутрикостных сосудов [6, 7].

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что ДГ оказывает существенное влияние на механизмы свертывания крови. В процессе проведения научных экспериментов у обследуемых лиц были выявлены повышение вязкости крови и сокращение времени свертывания, а также образование фибриновых сгустков при развитии аэроэмболии. В постдекомпрессионный период также отмечаются повышенная активность тромбина, сниженный уровень тромбопластина и увеличение тромбинового времени. На основании результатов научных

исследований, проведенных отечественными и зарубежными специалистами, была доказана возможность профилактики и лечения декомпрессионной болезни при помощи антикоагулянтов [8, 9].

По одной из гипотез, регулярное воздействие на организм декомпрессионного газообразования при профессиональной деятельности водолазов может запускать процессы, аналогичные механизму развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Известно, что при водолазном спуске и в ближайшее время после его окончания происходят изменения, связанные с существенным нарушением гемостаза в организме водолазов. Однако не всегда развитие ДГ сопровождается локальным стазом, а в случае его появления не каждое нарушение микроциркуляции является необратимым [10].

Головки трубчатых костей в основном состоят из губчатого костного вещества, характеризующегося порами разного размера, содержащими участки с различным соотношением воды и жира. По данным научных исследований, проведенных с помощью магнитно-резонансной спектроскопии группой ученых во главе с Tsung-Tai Lin, в губчатой костной ткани молекулы воды существуют в трех различных формах: свободная вода в порах, связанная вода в коллагеновой сети (включая границу раздела коллаген–минерал) и прочно связанная вода в минеральных образованиях кости. Свободная вода более распространена в пограничных зонах, тогда как жир занимает преимущественно центральную зону каждой поры. Взаимодействия между свободными молекулами воды и жиром в норме не существует из-за их раздельного расположения в головках бедренных костей, тогда как при дисбарогенных изменениях вода перераспределяется к центральной зоне пор и взаимодействует с функциональными группами жировой ткани. Зарубежные авторы в своем исследовании предполагают, что боль в тазобедренных суставах у водолазов может возникать на фоне внутрикостной гипертензии, когда кровь под давлением поступает из артерий в расширенные и емкие венозные синусоиды. В дальнейшем это приводит к снижению скорости кровотока, увеличению вязкости крови, а также к венозному застою, тромбозу и, наконец, к развитию венозной ишемии в костной ткани [11].

По результатам исследований Н. Bolte можно утверждать, что дисбарический (асептический) остеонекроз как терминальная стадия развития дисбарогенных изменений в костях является одним из профессиональных заболеваний водолазов, которое в перспективе существенно влияет на качество жизни. Частота встречаемости дисбарического остеонекроза в разных странах мира значительно отличается, что предположительно связано не только с различными физическими условиями и использованием небезопасных методов выполнения водолазных спусков, но и с диагностическими возможностями медицины. Наиболее высокие показатели встречаемости были зарегистрированы у японских и турецких профессиональных

дайверов (до 71 %). По другим данным, распространенность дисбарического остеонекроза в западных странах составляет от 2 до 5 % у военных водолазов, от 25 до 35 % у кессонных рабочих, от 16 до 55 % у коммерческих дайверов и от 50 до 65 % у дайверов-рыбаков, что в целом коррелирует с другими имеющимися статистическими данными [5, 12].

Боли при дисбарическом остеонекрозе, как и при декомпрессионной болезни, чаще локализуются в тех отделах костно-суставной системы, на которые приходилась наиболее интенсивная физическая нагрузка в период выполнения работ под повышенным давлением [2].

На основании литературных данных было установлено, что дисбарический остеонекроз наиболее часто поражает головку бедренной кости, а также нередко может встречаться в головке плечевой кости и костях, образующих коленный сустав. Кроме этого, дисбарический остеонекроз у глубоководных водолазов характеризуется поражением не только участков костей, находящихся рядом с суставной поверхностью, но и более удаленных участков: проксимальных метафизов и эпиметафизов бедренной, плечевой и большеберцовой костей, а также диафизов длинных трубчатых костей. Поражения диафизов длинных трубчатых костей являются редкими диагностическими находками в связи с незначительными клиническими проявлениями или вовсе бессимптомным течением. Поражения головок костей могут иметь классический вид серповидной полоски под суставным хрящом или быть неправильной округлой или вытянутой формы, окруженной со всех сторон костной тканью. В последующем сформированные очаги субхондрального некроза кости могут способствовать разрывам суставного хряща и в определенных случаях приводить к субхондральным переломам суставных поверхностей костей [5, 13].

При гистологическом исследовании поврежденных участков костей были обнаружены пустые остеоцитарные лакуны, что соответствует остеонекрозу. На ранней стадии остеонекроза было отмечено отсутствие окрашивания ядер клеток костного мозга, а также появление в них больших жиросодержащих образований овальной формы [14].

Несмотря на то что на сегодняшний день не существует золотого стандарта в лечении дисбарического остеонекроза, некоторые хирургические и консервативные методы лечения доказали свою эффективность на разных стадиях заболевания. Консервативные методы лечения ранних стадий дисбарического остеонекроза включают снижение нагрузки на пораженную конечность при помощи ортопедических устройств, лечебную физкультуру для укрепления мышечно-связочного аппарата и пероральную терапию бисфосфонатами. К основным хирургическим методам относят внутрикостную декомпрессию, которую целесообразно производить на ранних стадиях, а также оперативные вмешательства с применением

костных аутотрансплантатов и эндопротезирование поврежденных суставов [15].

По имеющимся в литературе данным, в настоящее время перспективной альтернативой костным ауто- и аллотрансплантатам являются синтетические биорезорбируемые материалы. Благодаря их химическому сходству с составом костной ткани они представляют собой структурные аналоги минерального компонента костного вещества. Особый интерес представляют синтетические биорезорбируемые материалы для замещения костей, изготовленные на основе β -трикальций фосфата, фосфата кальция и кальций-дефицитного гидроксиапатита. Эти материалы отличаются высокой биосовместимостью и специфичностью по отношению к костной ткани, а также обладают высокими прочностными характеристиками после застывания. Кроме того, наличие цементных форм этих материалов обеспечивает отличные условия для их применения и полноценного заполнения образовавшихся в результате остеонекроза костных дефектов. Комбинирование классических методов лечения асептического остеонекроза с последующей пластикой костных дефектов с помощью биорезорбируемых материалов, проводимых на ранних стадиях развития патологического процесса, позволяет эффективно купировать болевой синдром и восстанавливать функцию пораженных суставов [16].

На основании результатов научных исследований отечественных ученых совместное использование замещающих зону очага остеонекроза трансплантатов и обогащенной тромбоцитами плазмы, при проведении органосохраняющих операций представляется эффективным способом отсрочки операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава не только на ранних, но и на более поздних стадиях [17].

Своевременное лечение остеонекроза может способствовать практически полному выздоровлению. При позднем лечении или его отсутствии остеонекроз нередко приводит к внутрисуставным переломам костей, потере функции суставов и неблагоприятному исходу в виде тотального эндопротезирования. Поэтому своевременное выявление остеонекроза имеет большое значение. Для его ранней диагностики исследователями были опробованы разные методы лучевой диагностики: рентгенография, компьютерная рентгеновская томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однофотонная эмиссионная томография, цифровая субтракционная ангиография и лазерная доплерография [18].

К основным требованиям, предъявляемым к диагностическим методам обнаружения дисбарогенных изменений костей скелета, относятся: получение ранней информации о точной локализации места поражения, его формы и стадии патологического процесса.

В связи с неинвазивностью, простотой и доступностью метод рентгенографического исследования получил наибольшую распространенность в диагностике патологии костно-суставного аппарата. Рентгенография позволяет

уточнить структуру кости, выявить очаговые зоны разрежения или уплотнения костной ткани, ее контуры, провести рентгенометрические исследования, определить анатомическое соотношение суставных поверхностей и оценить ширину суставной щели [19].

С помощью рентгенографии на стадии формирования необратимого остеонекроза в субхондральной области эпифиза будет определяться участок повышенной плотности серповидной формы различных размеров, что соответствует развитию остеосклероза. В дальнейшем на рентгенограммах между участком остеонекроза и эпифизом кости будут определяться полосы просветления (остеопороза) с последующим полным отделением фрагмента от кости и формированием секвестра овальной или дисковидной формы. Кроме этого, поздние стадии остеонекроза характеризуются рентгенологической картиной вдавленных субхондральных переломов с отделением некротизированных фрагментов от кости, а при соответствующей локализации некрозу может подвергаться почти вся суставная поверхность. Стадия исхода рентгенологически характеризуется отсутствием некротического секвестра, изменением формы эпифиза в области участка некроза, наличием остеофитов и субхондрального остеосклероза суставных поверхностей [20].

По сравнению с рентгенографией КТ является более чувствительным методом, обладающим большей информативностью, высоким пространственным разрешением, позволяющим получить более детальные изображения костей и костной патологии. На полученных с помощью КТ изображениях остеонекроз может визуализироваться практически на всех стадиях развития в виде измененных костных трабекул, участков склероза эпифизов костей, субхондральных переломов и деформаций суставных поверхностей. На основании проведенных исследований по сравнению эффективности КТ и МРТ в диагностике остеонекроза отмечается, что в выявлении сформировавшихся структурных изменений в кости КТ оказалась более информативным методом. При этом чувствительность КТ в диагностике ранних проявлений остеонекроза составила всего 38,7 %, что доказывает целесообразность применения этого метода на поздних стадиях патологического процесса [2, 21].

Также многие исследователи отмечают, что метод КТ позволяет выявлять участки субхондральных переломов, которые могут не визуализироваться на МРТ. Кроме того, КТ может использоваться для более детальной оценки эффективности лечения и динамического наблюдения за изменениями в пораженных участках костей [22].

КТ также показала свою эффективность при ранней диагностике декомпрессионной болезни водолазов и дайверов. Так, с помощью этого метода в различных тканях организма, включая интрамедуллярное пространство костей и полости крупных суставов, был обнаружен свободный газ, образовавшийся в результате декомпрессионного газообразования [23, 24].

Недостатком рентгенографии и КТ является длительное «дорентгеновское» течение ранней стадии асептического остеонекроза, при котором рентгенологические изменения обычно отсутствуют, что значительно осложняет диагностику. Только в случае образования обширной зоны костной ишемии в области эпифизов, сопровождающейся выраженной воспалительной реакцией, на рентгенограммах могут определяться полосы разрежения костной ткани, возникающие в результате локального остеопороза [19].

Анализ результатов научных исследований позволяет утверждать, что МРТ обладает большей информативностью в выявлении дисбарогенных изменений костей по сравнению с другими лучевыми методами диагностики и считается золотым стандартом визуализации для ранней стадии остеонекроза. По некоторым данным, частота обнаружения остеонекроза при использовании МРТ составила 97,7 %, а чувствительность диагностики ранней стадии остеонекроза достигла 94,7 % [25].

Исследование, проведенное в Японии группой ученых, включало анализ результатов МРТ и рентгенографии крупных суставов у водолазов. В ходе исследования ученые выявили очаги остеонекроза в проксимальных отделах плечевых и бедренных костей, а также в областях дистального метаэпифиза бедренной кости и проксимального метаэпифиза большеберцовой кости. Отмечено, что проксимальный отдел плечевой кости чаще подвергается поражению у водолазов, погружающихся на большие глубины. В связи с этим авторы считают обязательным регулярное проведение МРТ плечевых суставов для водолазов-глубоководников. Кроме того, в данном исследовании было отмечено, что нередко дисбарогенные ишемические поражения костей имели мультифокальное распределение. В связи с этим пациентам с диагностированным дисбарическим остеонекрозом костей, формирующих плечевые и коленные суставы, рекомендуется проведение МРТ области тазобедренных суставов с целью выявления очагов остеонекроза головок бедренных костей [26].

МРТ, зарекомендовавшая себя как неинвазивный и высокоспецифичный метод лучевой диагностики, при наличии соответствующего анамнеза и клинических проявлений является диагностическим методом выбора в определении зон костной ишемии и участков остеонекроза. Этот метод позволяет уточнить локализацию, размеры и структуру костных дефектов, а также изучить функциональные характеристики и представить результаты в виде трехмерной модели. С помощью МРТ возможно обнаруживать субкортикальные кисты, участки остеосклероза и остеопороза, последствия инфарктов метадиафизов и диафизов, а также отек костного мозга в виде области МР-сигнала низкой интенсивности на T1-взвешенных изображениях и высокой интенсивности на изображениях в T2-взвешенных последовательностях [18, 22].

По имеющимся литературным данным определенные последовательности МРТ показали свою эффективность в количественном определении жира и воды в тканях, в том числе костных. Все существующие в МРТ методики по определению количественной информации о водно-жировом составе исследуемой ткани сводятся в конечном итоге к разделению МР-сигналов, идущих от протонов, входящих в состав воды и жира. При воздействии внешнего магнитного поля, протоны, находящиеся в жировой ткани и воде, генерируют МР-сигналы с различными резонансными частотами. Это обусловлено изменениями в возникающих локальных магнитных полях из-за различия в химическом строении молекул. Разница между резонансными частотами МР-сигналов от молекул воды и жира создает фазовый сдвиг между регистрируемыми сигналами этих двух спектральных компонент, который является гармонической функцией времени эха. В методике МРТ, кодированной по химическому сдвигу — Chemical Shift Encoded Magnetic Resonance Imaging, с помощью выборки МР-сигналов с различным временем эхо-сигнала) можно количественно оценить сигналы, исходящие от жира и воды [27].

Группа зарубежных ученых, используя в своих исследованиях количественную МРТ, обнаружила у водолазов с болью в тазобедренных суставах увеличение содержания воды и ненасыщенных липидов, а также снижение общей липидной фракции в головках обоих бедренных костей, при этом другие проявления дисбарического остеонекроза не наблюдались. Выявленное более высокое содержание молекул воды в головке бедра у водолазов с болевым симптомом предполагает прямую связь между болью в тазобедренном суставе и увеличением количества воды в губчатой костной ткани в результате отека. Кроме этого, на фоне указанных изменений учеными было выявлено снижение общего количества жира. Полученные результаты соответствуют патогенетическим аспектам развития ранней дисбарической ишемии, соответственно применение методов количественной МРТ может быть эффективным диагностическим инструментом в раннем выявлении дисбарического остеонекроза и дисбарогенных изменений в костях [11].

В результате научных исследований, выполненных в Военно-медицинской академии, у завершивших свою профессиональную деятельность акванавтов с помощью МРТ были выявлены множественные прогрессирующие, скрытые и клинически значимые костно-суставные дефекты. В связи с этим можно утверждать, что костно-суставное ремоделирование у водолазов-глубоководников продолжается и в период отдаленного последствия глубоководных насыщенных спусков, что требует проведения регулярных обследований данной категории пациентов с помощью МРТ [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа литературных данных можно предположить, что в настоящее время отсутствуют полноценные научные исследования о возможностях современных методик лучевой диагностики при выявлении дисбарогенных дегенеративных и некротических изменений костных тканей у специалистов, работа которых связана с пребыванием в условиях повышенного давления окружающей среды, в том числе у действующих водолазов Военно-морского флота. В частности, не разработана общепринятая методика МРТ по выявлению и морфологической оценке дисбарогенных изменений костей скелета у отдельных групп водолазов. Недостаточно изучены возможности методов количественной МРТ и МР-спектроскопии в ранней (экспресс) диагностике предполагаемых дисбарогенных изменений костей.

Имеется необходимость в установлении связи дисбарогенных изменений костей скелета с воздействием неблагоприятных факторов водолазного труда, количеством и глубиной водолазных спусков, возрастом, продолжительностью водолажного стажа и имеющейся в анамнезе водолазной патологии посредством проведения лучевых исследований представителей различных категорий

военных водолазов. Углубленное исследование методических подходов в лучевой диагностике дисбарогенных изменений костей скелета может помочь в усовершенствовании системы профилактики и лечения данной патологии, а также реабилитации соответствующих специалистов Военно-морского флота.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение этической экспертизы не требуется, так как статья носит обзорный характер и не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чумаков А.В., Мотасов Г.П., Неустроев А.П., и др. Метод длительного пребывания под повышенным давлением: история развития, направления исследований, перспективы применения // Экология человека. 2010. № 2. С. 17–21. EDN: KYZPSH
2. Чумаков А.В., Сухорослова И.Е., Адаева Е.Н., и др. Закономерности развития и динамика костно-суставных изменений в периоде отдаленного последствия глубоководных насыщенных водолазных спусков // Медицина катастроф. 2013. № 1 (81). С. 17–22. EDN: PXJCWN
3. Василец В.М., Желиховский С. Е., Следков А. Ю., и др. Водолазная профпатология. История и актуальность // Клиническая больница. 2015. № 2 (12). С. 34–38. EDN: TVXTST
4. Arieli R. Gas micronuclei underlying decompression bubbles may explain the influence of oxygen enriched gases during decompression on bubble formation and endothelial function in self-contained underwater breathing apparatus diving // Croatian Medical Journal. 2019. Vol. 60, N 4. P. 388–388. doi: 10.3325/cmj.2019.60.38
5. Uguen M., Pougnet R., Uguen A., et al. Dysbaric osteonecrosis among professional divers: A literature review // Undersea Hyperb. Med. 2014. Vol. 41, N 6. P. 579–587. PMID: 25562949
6. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., и др. Аvascularный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы // Научно-практическая ревматология. 2023. Т. 61, № 2. С. 220–235. EDN: RYSTKH doi: 10.47360/1995-4484-2023-220-235
7. Gempp E., Louge P., Maistre S. Predictive factors of dysbaric osteonecrosis following musculoskeletal decompression sickness in recreational SCUBA divers // Joint Bone Spine. 2016. Vol. 83, N 3. P. 357–358. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.03.010
8. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349, N 13. P. 1227–1235. doi: 10.1056/NEJMoa023153
9. Miyaniishi K., Kamo Y., Ihara H., et al. Risk factors for dysbaric osteonecrosis // Rheumatology (Oxford). 2006. Vol. 45, N 7. P. 855–858. doi: 10.1093/rheumatology/kei013
10. Мясников А.А., Ефиценко Е.В., Зверев Д.П., и др. Хроническая декомпрессионная болезнь и ее диагностика // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4 (64). С. 26–31. EDN: YOIRIT
11. Tsung-Tai L., Cheng-Chuan H., Yi-Chih H., et al. Utility of magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging for detecting changes in the femoral head in divers with hip pain at risk for dysbaric osteonecrosis // Quant. Imaging Med. Surg. 2022. Vol. 12, N 1. P. 43–52. doi: 10.21037/qims-21-148
12. Bolte H., Koch A., Tetzlaff K., et al. Detection of dysbaric osteonecrosis in military divers using magnetic resonance imaging // Eur. Radiol. 2005. Vol. 15, N 2. P. 368–375. doi: 10.1007/s00330-004-2452-8
13. Свистов А.С., Чумаков А.В., Мотасов Г.П., и др. Рентгенологическая характеристика состояния опорно-двигательного аппарата аквалангистов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005. № 2. С. 233–238.
14. Fondi C., Franchi A. Definition of bone necrosis by the // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2007. Vol. 4, N 1. P. 21–26.
15. Sharareh B., Schwarzkopf R. Dysbaric osteonecrosis: a literature review of pathophysiology, clinical presentation, and

management // Clin. J. Sport Med. 2015. Vol. 25, N 2. P. 153–161. doi: 10.1097/JSM.0000000000000093

16. Конев В.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., и др. Эффективность использования биорезорбируемых материалов для заполнения костных полостей при остеонекрозе головки бедренной кости // Травматология и ортопедия России. 2014. № 3 (73). С. 28–38. EDN: SYSQMV doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-28-38

17. Корыткин А.А., Зыкин А.А., Захарова Д.В., и др. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при замещении очага аваскулярного некроза головки бедренной кости аллотрансплантатами // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 1. С. 115–122. EDN: YVGNQU doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-115-122

18. Zhang Y., Cao X., Li X., et al. Accuracy of MRI diagnosis of early osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis and systematic review // J. Orthop. Surg. Res. 2018. Vol. 13, N 1. P. 167. doi: 10.1186/s13018-018-0836-8

19. Ахтямов И.Ф., Закиров Р.Х., Лобашов В.В. Современные методы визуализации в диагностике остеонекроза головки бедренной кости // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № S2. С. 29–39. EDN: VSHFGR

20. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. МРТ диагностика остеонекроза // Медицинская визуализация. 2009. № 4. С. 14–19. EDN: KZGJIV

21. Ge H., Wang Z., Zhang J. X-ray, digital tomographic fusion, CT, and MRI in early ischemic necrosis of the femo-

ral head // Medicine. 2024. Vol. 103, N 2. P. e36281. doi: 10.1097/MD.00000000000036281

22. Hernigou P., Hernigou J., Scarlat M. Shoulder osteonecrosis: pathogenesis, causes, clinical evaluation, imaging, and classification // Orthop. Surg. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1340–1349. doi: 10.1111/os.12788

23. Jitsuiki K., Kushida Y., Nishio R., et al. Gas in joints after diving: computed tomography may be useful for diagnosing decompression sickness // Wilderness Environ. Med. 2021. Vol. 32, N 1. P. 70–73. doi: 10.1016/j.wem.2020.09.006

24. Siaffa R., Luciani M., Grandjean B., et al. Massive portal venous gas embolism after scuba diving // Diving Hyperb. Med. 2019. Vol. 49, N 1. P. 61–63. doi: 10.28920/dhm49.1.61-63

25. Guzman R.A., Maruyama M., Moeinzadeh S., et al. The effect of genetically modified platelet-derived growth factor-BB over-expressing mesenchymal stromal cells during core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits // Stem Cell Res. Ther. 2021. Vol. 12, N 1. Art. 503. doi: 10.1186/s13287-021-02572-7

26. Shinoda S., Hasegawa Y., Kawasaki S., et al. Magnetic resonance imaging of osteonecrosis in divers: comparison with plain radiographs // Skeletal Radiology. 1997. Vol. 26, N 6. P. 354–359. doi: 10.1007/s002560050247

27. Bray J.P.T., Chouhan M.D., Punwani S., et al. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology // Br. J. Radiol. 2018. Vol. 91, N 1089. Art. 20170344. doi: 10.1259/bjr.20170344

REFERENCES

1. Tchumakov AV, Motasov GP, Neustroev AP, et al. Deep saturation dives: history of technology development, ways of research and perspectives of use. *Ekologiya cheloveka*. 2010;(2):17–21. (In Russ.) EDN: KYZPSH

2. Tchumakov AV, Suhoroslova IE, Adaeva EN, et al. Consistent pattern and dynamics of osteoarticular changes as long-term aftereffect of deep water saturation diving. *Disaster Medicine*. 2013;(1(81)):17–22. (In Russ.) EDN: PXJCWN

3. Vasilets VM, Zhelikhovskiy SE, Sledkov AY, et al. Diving pathology. History and current situation. *The Hospital*. 2015;(2(12)):34–38. (In Russ.) EDN: TVXTST

4. Arieli R. Gas micronuclei underlying decompression bubbles may explain the influence of oxygen enriched gases during decompression on bubble formation and endothelial function in self-contained underwater breathing apparatus diving. *Croatian Medical Journal*. 2019;60(4):388. doi: 10.3325/cmj.2019.60.388

5. Uguen M, Pougnet R, Uguen A, et al. Dysbaric osteonecrosis among professional divers: A literature review. *Undersea Hyperb Med*. 2014;41(6):579–587. PMID: 25562949

6. Byalik VE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Avascular necrosis of bone tissue: Definition, epidemiology, types, risk factors, pathogenesis of the disease. Analytical review of the literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(2):220–235 (In Russ.) EDN: RYSTKH doi: 10.47360/1995-4484-2023-220-235

7. Gempp E, Louge P, Maistre S. Predictive factors of dysbaric osteonecrosis following musculoskeletal decompression sickness in recreational SCUBA divers. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):357–358. doi:10.1016/j.jbspin.2015.03.010

8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227–1235. doi: 10.1056/NEJMoa023153

9. Miyanishi K, Kamo Y, Ihara H, et al. Risk factors for dysbaric osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):855–858. doi: 10.1093/rheumatology/kei013

10. Myasnikov AA, Efitsenko EV, Zverev DP, et al. Chronic decompression sickness and its diagnosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(4(64)):26–31. (In Russ.) EDN: YOIRIT

11. Tsung-Tai L, Cheng-Chuan H, Yi-Chih H, et al. Utility of magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging for detecting changes in the femoral head in divers with hip pain at risk for dysbaric osteonecrosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(1):43–52. doi: 10.21037/qims-21-148

12. Bolte H, Koch A, Tetzlaff K, et al. Detection of dysbaric osteonecrosis in military divers using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2005;15(2):368–375. doi: 10.1007/s00330-004-2452-8

13. Svistov AS, Tchumakov AV, Motasov GP, et al. Radiological characteristics of the state of the musculoskeletal system of aquanauts. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2005;(2):233–238. (In Russ.)

14. Fondi C., Franchi A. Definition of bone necrosis by the. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007;4(1):21–26.

15. Sharareh B, Schwarzkopf R. Dysbaric osteonecrosis: a literature review of pathophysiology, clinical presentation, and management. *Clin J Sport Med*. 2015;25(2):153–161. doi: 10.1097/JSM.0000000000000093

16. Konev VA, Tikhilov RM, Shubnyakov II, et al. Bioresorbable materials for bone defects substitution in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2014;(3(73)):28–38. (In Russ.) EDN: SYSQMV doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-28-38
17. Korytkin AA, Zykin AA, Zakharova DV, et al. Bone grafting enhanced by platelet-rich plasma in treatment of avascular necrosis of femoral head. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):115–122. (In Russ.) EDN: YVGNQU doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-115-122
18. Zhang Y, Cao X, Li X, et al. Accuracy of MRI diagnosis of early osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):167. doi: 10.1186/s13018-018-0836-8
19. Akhtyamov IF, Zakirov RH, Lobashov VV. Current methods of visualization and diagnostic of avascular necrosis of hip. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(S2):29–39. (In Russ.) EDN: VSHFGR
20. Bryukhanov AV, Vasilyev Ayu. MR imaging of osteonecrosis. *Medical imaging*. 2009;(4):14–19. (In Russ.) EDN: KZGJIV
21. Ge H, Wang Z, Zhang J. X-ray, digital tomographic fusion, CT, and MRI in early ischemic necrosis of the femoral head. *Medicine*. 2024;103(2): e36281. doi: 10.1097/MD.00000000000036281
22. Hernigou P, Hernigou J, Scarlat M. Shoulder osteonecrosis: pathogenesis, causes, clinical evaluation, imaging, and classification. *Orthop Surg*. 2020;12(5):1340–1349. doi: 10.1111/os.12788
23. Jitsuiki K, Kushida Y, Nishio R, et al. Gas in joints after diving: computed tomography may be useful for diagnosing decompression sickness. *Wilderness Environ Med*. 2021;32(1): 70–73. doi: 10.1016/j.wem.2020.09.006
24. Siaffa R, Luciani M, Grandjean B, et al. Massive portal venous gas embolism after scuba diving. *Diving Hyperb Med*. 2019;49(1):61–63. doi: 10.28920/dhm49.1.61-63
25. Guzman RA, Maruyama M, Moeinzadeh S, et al. The effect of genetically modified platelet-derived growth factor-BB over-expressing mesenchymal stromal cells during core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):503. doi: 10.1186/s13287-021-02572-7
26. Shinoda S, Hasegawa Y, Kawasaki S, et al. Magnetic resonance imaging of osteonecrosis in divers: comparison with plain radiographs. *Skeletal Radiology*. 1997;26(6):354–359. doi: 10.1007/s002560050247
27. Bray JPT, Chouhan MD, Punwani S, et al. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. *Br J Radiol*. 2018;91(1089):20170344. doi: 10.1259/bjr.20170344

ОБ АВТОРАХ

***Виль Венерович Димиев**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0000-4049-2861; eLibrary SPIN: 8385-3547; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Игорь Сергеевич Железняк, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7383-512X; eLibrary SPIN: 1450-5053; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Елена Борисовна Киреева, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0000-4526-9802; eLibrary SPIN: 8954-1927; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Мария Николаевна Можина; ORCID: 0009-0008-1440-0503; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Vil' V. Dimiev**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0000-4049-2861; eLibrary SPIN: 8385-3547; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Igor' S. Zheleznyak, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-7383-512X; eLibrary SPIN: 1450-5053; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Elena B. Kireeva, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0009-0000-4526-9802; eLibrary SPIN: 8954-1927; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Mariya N. Mozhina; ORCID: 0009-0008-1440-0503; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 633.8:543.544

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

Использование газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией и метода капиллярного электрофореза для изучения гидроксикоричных кислот в растениях, произрастающих в России

Е.В. Компанцева¹, А.С. Саушкина², А.Ю. Айрапетова¹¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия;² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В последнее время объем исследований и публикаций, посвященных изучению класса фенилпропаноидов в растениях, в частности гидроксикоричных кислот и их производных, неуклонно растет. Это связано с разнообразным спектром их фармакологической активности и возможностью использования их в медицине. Надежность и достоверность идентификации данной группы соединений значительно расширяется с совершенствованием аналитических методов: газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, а также использованием метода капиллярного электрофореза. Изучение предложенных подходов к анализу данной группы соединений может быть интерполировано на новые растительные объекты.

Цель. Сравнительный анализ использования методов жидкостной и газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, а также метода капиллярного электрофореза для изучения гидроксикоричных кислот в растениях, произрастающих и культивируемых на территории РФ.

Материалы и методы. Результаты, опубликованные в отечественных периодических научных журналах и материалах конференций, на основе информационно-аналитических исследований.

Результаты. Систематизированы данные по изучению условий извлечения, структуры и содержания гидроксикоричных кислот и их производных в растениях, произрастающих на территории Российской Федерации. В обзоре представлены достоинства и ограничения газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с методом масс-спектрометрии в анализе данной группы соединений при использовании различных условий их экстракции из растительного сырья. Показана перспективность использования для этих целей метода капиллярного электрофореза ввиду простоты выполнения и высокоэффективного разделения гидроксикоричных кислот и их производных в растительном сырье. Установлено отсутствие сведений по изучению динамики их накопления в зависимости от климатообразующих факторов, регионов произрастания, а также их стабильности в растительном сырье.

Заключение. Анализ представленных в обзоре методов позволяет создать методологическую основу для дальнейшего совершенствования и разработки новых методик анализа гидроксикоричных кислот и их производных в растительных объектах.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; газовая хромато-масс-спектрометрия; гидроксикоричные кислоты; идентификация; капиллярный электрофорез; количественное определение; масс-спектрометрическое детектирование; условия извлечения.

Как цитировать

Компанцева Е.В., Саушкина А.С., Айрапетова А.Ю. Использование газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией и метода капиллярного электрофореза для изучения гидроксикоричных кислот в растениях, произрастающих в России // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 213–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

The use of liquid and gas chromatography in combination with mass spectroscopy and the method of capillary electrophoresis to study hydroxycinnamic acids in plants growing in Russia

Eugenia V. Kompantseva¹, Anna S. Saushkina², Asya Yu. Ayrapetova¹¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Recently, the volume of research and publications devoted to the study of the class of phenylpropanoids in plants, in particular, hydroxycinnamic acids and their derivatives, has been steadily growing. This is due to the diverse range of their pharmacological activity and the possibility of using them in medicine. The reliability and reliability of identification of this group of compounds is significantly expanding with the improvement of analytical methods: gas and liquid chromatography in combination with mass spectroscopy, as well as the use of capillary electrophoresis. The study of the proposed approaches to the analysis of this group of compounds can be interpolated to new plant objects.

AIM: A comparative analysis of the use of liquid and gas chromatography methods in combination with mass spectroscopy, as well as the capillary electrophoresis method for the study of hydroxycinnamic acids in plants growing and cultivated in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: Results published in domestic periodical scientific journals and conference proceedings, based on information and analytical studies.

RESULTS: Data on the study of the conditions of extraction, structure and content of hydroxycinnamic acids and their derivatives in plants growing on the territory of the Russian Federation have been systematized. The review presents the advantages and limitations of gas and liquid chromatography in combination with the method of mass spectroscopy in the analysis of this group of compounds, using various conditions for their extraction from plant materials. The prospects of using the capillary electrophoresis method for these purposes are shown due to the ease of implementation and highly efficient separation of hydroxycinnamic acids and their derivatives in plant materials. It has been established that there is a lack of information on studying the dynamics of their accumulation depending on climate-forming factors, regions of growth, as well as their stability in plant materials.

CONCLUSION: analysis of the methods presented in the review allows us to create a methodological basis for further improvement and development of new methods for the analysis of hydroxycinnamic acids and their derivatives in plant objects.

Keywords: capillary electrophoresis; extraction conditions; gas chromatography-mass spectrometry; high performance liquid chromatography; hydroxycinnamic acids; identification; mass spectrometric detection; quantitation.

To cite this article

Kompantseva EV, Saushkina AS, Ayrapetova AYU. The use of liquid and gas chromatography in combination with mass spectroscopy and the method of capillary electrophoresis to study hydroxycinnamic acids in plants growing in Russia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):213–227.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

Received: 06.02.2024

Accepted: 02.04.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

使用气相和液相色谱法结合质谱法和毛细管电泳法研究俄罗斯植物中的羟基肉桂酸

Eugenia V. Kompantseva¹, Anna S. Saushkina², Asya Yu. Ayrapetova¹¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia;² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

论证。最近，关于植物中苯丙烷类化合物，特别是羟基肉桂酸及其衍生物的研究和出版物数量稳步增加。这是因为它们具有多种多样的药理活性，并有可能用于医药。随着分析方法的改进：气相和液相色谱法与质谱法的结合，以及毛细管电泳技术的使用，这类化合物鉴定的可靠性和有效性显著提高。对这组化合物的拟议分析方法的研究可以插值到新的植物对象中。

目标。使用液相色谱和气相色谱方法结合质谱以及毛细管电泳方法研究俄罗斯联邦境内生长和栽培的植物中的羟基肉桂酸的比较分析。

材料和方法。以信息和分析研究为基础，在国内期刊科学杂志和会议论文集上发表的成果。

结果。本文对俄罗斯联邦境内生长的植物中羟基肉桂酸及其衍生物的提取条件、结构和含量的研究数据进行了系统整理。综述了气相色谱和液相色谱结合质谱在从植物原料中提取不同条件下分析这组化合物的优点和局限性。毛细管电泳法操作简单，能高效分离植物原料中的羟基肉桂酸及其衍生物，因此在这方面的应用前景广阔。由于缺乏数据研究植物原料中羟基肉桂酸及其衍生物的积累动态取决于气候因素、种植地区以及其稳定性，因此已确定使用毛细管电泳法研究植物原料中的羟基肉桂酸及其衍生物。

结论。对综述中介绍的方法进行分析，为进一步改进和开发用于分析植物对象中羟基肉桂酸及其衍生物的新技术提供了方法论基础。

关键词：高效液相色谱法；气相色谱-质谱法；羟基肉桂酸；鉴定；毛细管电泳；定量；质谱检测；提取条件。

To cite this article

Kompantseva EV, Saushkina AS, Ayrapetova AYU. 使用气相和液相色谱法结合质谱法和毛细管电泳法研究俄罗斯植物中的羟基肉桂酸. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):213–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar626532>

收到: 06.02.2024

接受: 02.04.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гидроксикоричные кислоты (ГКК) и их производные являются представителями обширного класса фенолпропаноидов [1]. Изучение подходов к анализу фенольных соединений лекарственного растительного сырья (ЛРС), включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации (РФ) XIV издания (70 наименований), показало, что наличие ГКК достаточно редко используется как для идентификации, так и для определения их количественного содержания [2]. Так, метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) использован для идентификации ГКК в 10 фармакопейных статьях (ФС). Количественное же определение суммы ГКК представлено только в двух ФС [2]. Включенные в XIV издание Государственной фармакопеи РФ способы экстракции и спектрофотометрический метод позволяют определять только сумму биологически активных веществ (БАВ), поглощающих в аналитической области спектра.

Благодаря наличию фенольных гидроксидов ГКК обладают антиоксидантными свойствами, наряду с которыми проявляют бактериостатическое, противогрибковое, антимикозное, радиопротекторное и противовирусное действие [3]. Таким образом, закономерен возрастающий интерес к поиску новых сырьевых источников, содержащих достаточные количества ГКК различного строения. Известно, что ГКК в растениях чаще всего содержатся в виде сложных эфиров с органическими кислотами. Однако отсутствие стандартных образцов (СО) эфиров ГКК и их изомерных форм приводило к необходимости предварительного гидролиза указанных соединений в извлечениях из растительного сырья, что значительно усложняло анализ. Получение СО ранее недоступных соединений позволяет в настоящее время идентифицировать не только общеизвестные ГКК, но и их изомеры, эфиры, гликозиды и т. д. Этому способствуют также развитие и совершенствование физико-химических методов, в частности высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которая, как правило, позволяет обнаруживать ГКК в экстрактах растительных объектов без их предварительной тщательной очистки. Так, в последние годы надежно идентифицировать многие БАВ в растительном сырье, в том числе ГКК, позволяет метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) или сочетанием диодно-матричного и масс-спектрометрического детектирования (высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ/МС) с различными источниками ионизации) [4–7]. Значительно расширяет возможности изучения фенольных соединений применение таких современных методов анализа, как ультраэффективная жидкостная хроматография (УЭЖХ) и масс-спектрометрия высокого разрешения [8]. При отсутствии СО в методе ВЭЖХ или невозможности установления структуры соединений вышеописанными методами с достаточно высокой степенью достоверности возможна

идентификация ГКК методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) по библиотеке масс-спектров, что позволяет значительно расширить их компонентный состав [9–11]. В ряде работ показана возможность идентификации ГКК методом капиллярного электрофореза (КЭ) [12, 13].

В обзоре проведен анализ опубликованных в отечественных периодических научных журналах материалов и материалов конференций за 15 лет. Представлены результаты исследований российских ученых. В цитируемых работах представлены результаты выбора условий извлечения и изучения содержания и структуры ГКК и их производных указанными выше методами около 200 видов растений, произрастающих или культивируемых в РФ, а также в растительном сырье, используемом для производства биологически активных добавок к пище (БАД) или растительных лекарственных препаратов.

Все вышесказанное может способствовать совершенствованию методов стандартизации растительного сырья по содержанию ГКК и поиску их новых перспективных источников.

Цель исследования — критический анализ и обобщение данных отечественной литературы по выбору условий извлечения и использования современных методов жидкостной и газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, а также метода КЭ для изучения наличия и структуры ГКК и их производных в растениях, произрастающих на территории РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты исследований российских ученых. Публикации в отечественных периодических научных журналах и материалы конференций за последние 15 лет. Методом исследования служил ретроспективный информационно-аналитический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы ВЭЖХ-УФ/МС и ВЭЖХ-МС/МС

В рассмотренных работах на первых этапах исследований прежде всего обсуждались способы извлечения суммы фенольных соединений, которые отличаются большим разнообразием. ГКК извлекают, используя воду, метиловый и этиловый спирт различной концентрации при нагревании на водяной бане, применяя обработку в ультразвуковой (УЗ) ванне или настаивание в течение нескольких суток при комнатной температуре. В качестве примеров ниже приведены некоторые методики получения извлечений из растительного сырья.

БАВ измельченной травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L. сем. *Asteraceae*) экстрагировали горячей водой в конической колбе с обратным холодильником при нагревании на кипящей водяной бане в течение 30 мин [9].

Свежемороженые плоды калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L. сем. *Adoxaceae*), собранные в Тамбовской, Тверской и Московской областях, экстрагировали водой дважды по 30 мин при 40 °С, затем 30 мин в УЗ-ванне [14].

БАВ из собранной в Воронежской области травы горца почечуйного (*Persicaria maculosa* Gray (синоним *Polygonum persicaria* L.) сем. *Polygonaceae*) экстрагировали спиртом метиловым 60 % на водяной бане в течение 2 ч [15].

Для определения ГКК в растительном сырье, используемом в производстве БАД и растительных препаратов, БАВ экстрагировали метанолом в течение 15 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником с последующей обработкой ультразвуком [16].

Для анализа листьев недоспелки копьевидной (*Parasenecio hastatus* (*Cacalia hastata*) L. сем. *Asteraceae*), произрастающей в Бурятии, сырье экстрагировали спиртом этиловым 70 % в УЗ-ванне (50 кГц, 40 мин, 35 °С) [7].

Полифенольные соединения травы колокольчика круглолистного (*Campanula rotundifolia* L. сем. *Campanulaceae* Juss.) сначала извлекали из измельченного сырья спиртом этиловым 70 % при нагревании на кипящей водяной бане под вакуумом в течение 1 ч, затем настаивали в течение 2 сут [17].

Для изучения ГКК травы володушки многожилковой (*Vupleurum multinerve* DC сем. *Apiaceae*) сначала сырье экстрагировали спиртом этиловым 70 % в ультразвуковой ванне в течение 30 мин при температуре 50 °С. Затем полученное извлечение центрифугировали и пропускали через мембранный фильтр [18].

При изучении травы пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib. сем. *Lamiaceae*), собранного в областях Центральной России, экстракцию сырья проводили спиртом этиловым 95 % при нагревании на водяной бане [4].

Описано применение кислотного гидролиза в сочетании с микроволновой экстракцией для извлечения фенольных кислот из травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L. сем. *Hypericaceae*). Выявлено, что при использовании в качестве экстрагента воды с добавлением 2 М раствора хлористоводородной кислоты оптимальными условиями являются мощность микроволнового излучения 500 Вт и нагревание при 70 °С в течение 20 мин [11].

При исследовании БАВ в свежих корнях и корневищах лапчатки белой (*Potentilla alba* L. сем. *Rosaceae*) сырье измельчали на шаровой мельнице в присутствии ацетона. Экстракт отделяли центрифугированием. Экстракцию повторяли еще дважды 80 % водным ацетоном при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение 15 мин. Объединенные экстракты упаривали досуха в концентрате при 45 °С и хранили при –20 °С [8].

В работе Ю.В. Загурской с соавт. показано, что важным этапом пробоподготовки при ВЭЖХ является отделение

от экстрактов хлорофиллов, которые могут удерживаться обращенно-фазовым сорбентом колонки и искажать параметры хроматографирования. При изучении ГКК заготовленной в Сибири травы пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib. сем. *Lamiaceae*) хлорофилл отделяли методом твердофазной экстракции, пропуская экстракт через патрон «Диапак С16», заполненный обращенно-фазовым сорбентом [19].

Для получения экстрактов листьев жимолости синей (*Lonicera caerulea* subsp. *altaica* сем. *Caprifoliaceae*) измельченное сырье исчерпывающе экстрагировали спиртом этиловым 70 % на водяной бане. Охлажденный экстракт очищали от примесей гидрофильной природы методом твердофазной экстракции, пропуская через концентрирующий патрон «Диапак С16» (ЗАО «БиохимМак») и промывая последовательно спиртом этиловым 70 % и затем 96 % [20].

БАВ из плодов растений рода Арония извлекали настаиванием в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в течение 24 ч. Полученные извлечения очищали, пропуская через подготовленный (активированный пропуская ацетона и 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты) насадочный картридж (патрон) «Диапак С18» до проскока первых окрашенных фракций [21].

Изучение других научных публикаций показало, что для идентификации и установления структуры отдельных ГКК извлечения из сырья получены, как правило, вышеописанными способами. Авторы оптимизировали процесс экстракции, используя индивидуальный подход к выбору как способа извлечения, так и экстрагента, температуры и времени экстракции в зависимости от исследуемого растения и вида сырья.

Некоторые авторы для повышения достоверности идентификации ГКК полученные извлечения дополнительно подвергали последовательной экстракции различными органическими растворителями и дальнейшему фракционированию. Так, траву пикульника двунадрезанного (*Galeopsis bifida* Boenn. сем. *Lamiaceae*) дважды экстрагировали спиртом этиловым 70 % (1 : 20) в УЗ-ванне при 45 °С. Извлечение отфильтровывали, концентрировали в вакууме до водного остатка и подвергали жидкофазной экстракции этилацетатом и *n*-бутанолом [22].

В полученных извлечениях ГКК идентифицировали с помощью масс-детекторов или масс-спектрометров, которые путем ионизации молекул исследуемых соединений и последующего разделения ионов в соответствии с их массовым числом (*m/z*) позволяли отнести эти соединения или их ионы к соответствующему классу соединений. Для сравнения использовали сопоставление полученных аналогичных характеристик с соответствующими СО или с данными МС-библиотеки [4–7].

В табл. 1–3 представлены результаты идентификации ГКК с помощью методов ВЭЖХ-УФ/МС и ВЭЖХ/МС/МС в исследованных видах растительного сырья. Для некоторых исследованных растений приведены результаты

Таблица 1. Результаты идентификации и количественного определения ГКК методом ВЭЖХ — масс-спектрометрии в некоторых растениях, произрастающих в России**Table 1.** Results of identification and quantitative determination of hydroxycinnamic acids by HPLC — mass spectrometry in some plants growing in Russia

Объект исследования, сырье, источник литературы	Содержание ГКК
Арония (<i>Aronia</i>) 5 видов, плоды [21]	См. табл. 3
Брокколи (спаржевая капуста) (<i>Brassica oleracea</i> L.), плоды [23]	1,2-дисинапилгентиобиозид, 1-синапил-2-ферулоилгентиобиозид, 1,2,2'-трисинапилгентиобиозид, 1,2'-дисинапил-2-ферулоилгентиобиозид
Будра плющевидная (<i>Glechoma hederacea</i> L.), трава [24]	Кофейная кислота
Володушка многожилковая (<i>Bupleurum multinerve</i> DC), трава [18]	5- <i>O</i> -кофеоилхинная, 3- <i>O</i> -кофеоилхинная, 5- <i>O</i> - <i>p</i> -кумароилхинная, 3,5-ди- <i>O</i> -кофеоилхинная, 4,5-ди- <i>O</i> -кофеоилхинная, 5- <i>O</i> -ферулоилхинная, 3- <i>O</i> -ферулоилхинная
Горец почечуйный (<i>Persicaria maculosa</i> S.F. Gray), трава [15, 25]	Хлорогеновая — 0,56 мг/г, криптохлорогеновая — 0,24 мг/г, 5 неидентифицированных производных ГКК — 1,31 мг/г в сумме
Горлюха ястребинковая (<i>Picris hieracioides</i> L.), трава [26]	<i>n</i> -кумаровая, хлорогеновая, кофейная, феруловая
Калина обыкновенная (<i>Viburnum opulus</i> L.), плоды [14]	4 изомера кофеоилхинной кислоты — 96 % от суммы хлорогеновых кислот
Колокольчик круглолистный (<i>Campanula rotundifolia</i>), трава [17]	Хлорогеновая — 0,016 %, кофейная — 0,009 %, феруловая — 0,014 %, <i>n</i> -кумаровая — 0,019 %
Котовник мятный (<i>Nepeta cataria</i> L.), листья [6]	Кофейная, кофеилтартроновая, каftarовая, цикориевая, фазеловая, розмариновая, кофеоилвинная, кофеоиляблочная
Крапива двудомная (<i>Urtica dioica</i> L.), трава [16]	Сумма ГКК — 2,51 % (3-КХК — 0,21 %, 5-КХК — 0,73 %, кофеоиляблочная кислота — 1,57 %)
Кровохлебка лекарственная (<i>Sanquisorba officinalis</i> L.), трава [27]	<i>O</i> -кофеоилхинная, 5- <i>O</i> -кофеоилхинная, 3- <i>O</i> -кумароилхинная
Лапчатка белая (<i>Potentilla alba</i> L.), корни и корневище [8]	<i>n</i> -кумароилвинная (изомер 1), <i>n</i> -кумароилвинная (изомер 2)
Лихнис халцедонский (<i>Lychnis chalcidonica</i> L.), трава [28]	5 изомеров хлорогеновой кислоты — в сумме 97,8 мг/100 г экстракта; кофейная — 15,0 мг/100 г; розмариновая — 1506,5 мг/100 г экстракта
Мать-и-мачеха (<i>Tussilago farfara</i> L.), листья [16]	Сумма ГКК — 5,92 % (5-КХК — 1,02 %, диКХК — 4,27 %)
Мята длиннолистная (<i>Mentha longifolia</i> L.), трава [29]	5 изомеров хлорогеновой кислоты — в сумме 97,8 мг/100 г экстракта; кофейная — 15,0 мг/100 г; розмариновая — 1506,5 мг/100 г экстракта
Недоспелка копьевидная (<i>Parasenecio hastatus</i> L.), листья [7]	См. табл. 2
Ортосифон тычиночный (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth), листья [16]	Сумма ГКК — 1,55 % (каftarовая — 0,09 %, кофейная — 0,03 %, цикориевая — 0,28 %, розмариновая — 1,15 %)
Подсолнечник клубненосный (топинамбур) (<i>Helianthus tuberosum</i> L.), трава [30]	Кофейная, хлорогеновая, изохлорогеновая А, изохлорогеновая В, изохлорогеновая С, неохлорогеновая, кумароилхинная (изомер 1), кумароилхинная (изомер 2), феруловая, ферулоилхинная
Пикульник двунадрезанный (<i>Galeopsis bifida</i> Boenn.), трава [22]	3- <i>O</i> -кофеоилхинная, кофейная, фазеловая, лавандулифолиозид, вербаскозид (актеозид) — β-(3',4'-дигидроксифенил) этил- <i>O</i> -α-L-рамнопиранозил(1→3)-β-D-(4- <i>O</i> -кофеоил)-глюкопиранозид
Пустырник пятилопастной (<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.), 8 образцов из различных регионов РФ, трава [4]	Хлорогеновая — 3,2 мг/г, вербаскозид (актеозид)-кофеоил-глюкозил-рамнозил-тиразол — 4,5 мг/г, лавандулифолиозид (арабиозид вербаскозида) — 4,0 мг/г, неидентифицированные ГКК — 4,0 мг/г
Пустырник пятилопастной (<i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.), трава, Западная Сибирь [19]	Кофеоилхинная (хлорогеновая), тетрозодипентозид кофеоилхинной кислоты, тетрозопентозид кофеоилхинной кислоты
Рябина обыкновенная (<i>Sorbus aucuparia</i> L.), плоды [5]	Хлорогеновая, кофейная, кумаровая, феруловая, коричная
Тысячелистник обыкновенный (<i>Achillea millefolium</i> L.), трава [9]	Транскофейная — 0,72 %

Примечание. 3-КХК, 5-КХК — кофеоилхинные кислоты; диКХК — дикофеоилхинные кислоты.

Таблица 2. Хроматографические характеристики и содержание ГКК в листьях недоспелки копьевидной (*Parasenecio hastatus*) в фазу плодоношения

Table 2. Chromatographic characteristics and content of hydroxycinnamic acids in the leaves of the unripe lance-shaped (*Parasenecio hastatus*) in the fruiting phase

Гидроксикоричная кислота	Время удерживания, мин	Найдено, мг/г
4- <i>O</i> -кофеилхинная	4,75	1,26
5- <i>O</i> -кофеилхинная	5,25	25,29
Кофейная	5,81	1,30
Эхинакозид	5,97	1,37
3- <i>O</i> -ферулоилхинная	6,57	0,52
Цикориевая	6,75	0,96
5- <i>O</i> -ферулоилхинная	6,93	0,89
1,5-ди- <i>O</i> -кофеилхинная	7,32	0,43
3,4-ди- <i>O</i> -кофеилхинная	7,62	1,38
3,5-ди- <i>O</i> -кофеилхинная	8,04	21,12
4,5-ди- <i>O</i> -кофеилхинная	8,35	0,97
3,4,5-три- <i>O</i> -кофеилхинная	8,73	4,53
Сумма, мг/г		60,02

Таблица 3. Хлорогеновые кислоты (QCA) плодов видов рода Арония (*Aronia*) [21]

Table 3. Chlorogenic acids (QCA) of fruits of species of the genus *Aronia* [21]

Вид аронии	Доля изомеров в смеси, моль %			Сумма, мг /100 г*
	3QCA	5CQA	4CQA	
Арония черноплодная (<i>A. Melanocarpa</i>)	71,9	13,3	14,7	0,341
Арония сливолистная (<i>A. Prunifolia</i>)	37,7	59,1	3,1	0,157
Арония Мичурина (<i>A. Mitchurinii</i>)	52,3	45,2	2,6	0,177
Деревья личного подворья**	42,5	53,5	2,9	н/о***

Примечание. * — в пересчете на цианидин-3-глюкозид хлорид; ** — среднее с 4 участков; *** — не определяли.

количественного определения, которые выполнены одновременно на тех же приборах для ВЭЖХ-анализа, дополнительно снабженных масс-спектрометрическими детекторами.

Анализ статей отечественных ученых показал, что все исследования по установлению структуры ГКК и их производных в исследуемых растениях проведены в основном на оборудовании производства Японии и США.

Ю.А. Медведевым с соавт. растения исследованы на жидкостном хроматографе «Agilent 1100 Series» (США) с дегазатором, насосом, обеспечивающим одновременную подачу 2 растворителей, автосемплером для ввода проб, термостатом, фотодиодно-матричным детектором и масс-детектором «Agilent LC/MSD» (TrapSL family, США). Исследования 115 видов растительного сырья, используемого в производстве БАДов и растительных препаратов в России, позволили авторам выделить из них 61 перспективный вид для дальнейшего изучения как содержащий значительные количества ГКК [16]. В табл. 1 в качестве таких примеров представлены трава крапивы двудомной, листья мать-и-мачехи и ортосифона тычиночного, произрастающих в РФ.

При анализе корневищ с корнями лапчатки белой (*Potentilla alba* L. сем. *Rosaceae*) (см. табл. 1) использована система УЭЖХ, объединенная с масс-спектрометром «Thermo Scientific QExactive Orbitrap 2.5», оснащенный источником нагретой электрораспылительной ионизации (HESI) [8].

ГКК травы володушки многожилковой (*Bupleurum multinerve* DC сем. *Apiaceae*) (см. табл. 1) идентифицированы методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим (ионизация электрораспылением), а также диодно-матричным детектированием (УВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС) на приборе «LCMS-8050» производства Shimadzu (США). Из 15 обнаруженных фенольных соединений 7 являются ГКК и их производными. 5 соединений идентифицированы впервые и представлены эфирами хинной кислоты и коричных кислот (кофейной, феруловой, кумаровой) [18].

Д.И. Оленниковым с соавт. проведен сравнительный анализ ГКК листьев недоспелки копьевидной (*Cacalia hastata* L. сем. *Compositae*) (см. табл. 1, 2) на ТQ-масс-спектрометре «LCMS-8050» (Shimadzu, США). Показано,

что кофеилхинные кислоты являются доминантными компонентами. Концентрация 5-О-кофеилхинной и 3,5-ди-О-кофеилхинной кислот в одном из образцов достигала 25,3 и 21,1 мг/г соответственно, что составило 60,3 % от содержания идентифицированных соединений [7].

В табл. 3 приведено содержание изомеров хлорогеновой кислоты (QCA) в плодах некоторых видов рода Арония (см. табл. 1), культивируемых в Белгородской области. Состав экстрактов плодов различных видов аронии определен методом ВЭЖХ на хроматографе «Agilent 1200 Infinity» при использовании диодно-матричного детектирования и комбинации двух последовательно соединенных детекторов (диодно-матричного и масс-спектрометрического). Установлено, что плоды аронии черноплодной содержат наибольшее количество ГKK, среди которых преобладающим компонентом является 3QCA [21].

В качестве примера фракционирования и разделения приведены результаты идентификации индивидуальных БАВ листьев котовника мятного (*Nepeta cataria* L. сем. *Lamiaceae*) (см. табл. 1) методом колоночной хроматографии на силикагеле, обращенно-фазовом силикагеле и полиамиде (Sigma-Aldrich, США). На указанных сорбентах из водно-эфирного извлечения из исследуемого сырья выделено 31 соединение фенольной природы, из *n*-бутанольной фракции — 7 соединений, отнесенных к группе ГKK (фенилпропаноидов), строение которых было установлено на основании данных УФ-, ИК-, МС-, ЯМР-спектроскопии. Среди всех выделенных БАС листьев *Nepeta cataria* доминировали ГKK и их производные (16,60–27,47 мг/г). Основным компонентом являлась кофеилтартроновая кислота, концентрация которой достигала 12,38–21,59 мг/г, что составляло 75–81 % от общего содержания фенилпропаноидов [6].

При использовании для подтверждения структуры ГKK масс-спектрометра одновременно определяли их количественное содержание с помощью микроколоночной ВЭЖХ с УФ-детектированием на приборе «Милюхром А-02» марки «Эконова». Для анализа ГKK травы володушки многожилковой (*Bupleurum multinerve* DC сем. *Apiaceae*) использованы следующие условия: колонка «ProntoSIL-120-5-C18 AQ» (1 × 60 мм × 5 мкм); элюент А — 0,2 М раствор хлората лития в 2,5 мкМ растворе хлорной кислоты, элюент В — ацетонитрил. Суммарное содержание фенилпропаноидов составило 9,53 мг/г с преобладанием 5-О-кофеилхинной (6,60 мг/г) и 3,5-ди-О-кофеилхинной кислот — 1,58 мг/г (см. табл. 2) [18].

При идентификации ГKK в траве пикульника двунадрезанного (*Galeopsis bifida* Boenn. сем. *Lamiaceae*) на хромато-масс-спектрометре «LSMS-8040» (Shimadzu, Япония) с тройным квадрупольным масс-анализатором одновременно определено их количественное содержание методом микроколоночной ВЭЖХ. Содержание компонентов рассчитано по градуировочным графикам, построенным с применением коммерческих образцов СО

(3-О-кофеилхинная кислота, кофейная кислота, вербаскозид) и выделенных образцов соединений с чистотой 95 % (фазеловая кислота, лавандулифолизид) (см. табл. 1) [22].

ГKK травы пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib. сем. *Lamiaceae*), собранной в Западной Сибири, исследовали на жидкостном хроматографе «Agilent 1200 SL» (с диодно-матричным детектором) и гибридном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре «micrOTOFQ» (Bruker) [19]. Идентификацию ГKK и их производных в траве пустырника пятилопастного, собранного в областях Центральной России, проводили методами ВЭЖХ-МС/МС и ВЭЖХ-УФ/МС. Использовали систему ВЭЖХ «Agilent 11000» (Agilent Technologies, США) со спектрофотометрическим диодно-матричным детектором «Agilent 11000 Series Diode Array», времяпролетным масс-селективным детектором «Agilent 6200 TOF LC/МС» с ионизацией распылением и масс-детектором «Agilent 6410» (тройной квадруполь) [4].

Е.А. Виночкой идентифицированы ГKK в траве зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L. сем. *Hypericaceae*) и траве эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L. сем. *Asteraceae*) на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Япония) со спектрофотометрическим детектором на основе диодной матрицы «SPD-M20A» и квадрупольном масс-спектрометре «LCMS-2010EV» посредством сравнения времен удерживания, УФ-спектров и МС-спектров определяемых соединений с аналогичными характеристиками СО. Количественное содержание ГKK в исследуемом сырье устанавливали методом ВЭЖХ-ДМД (табл. 4) [11].

Хроматографическое определение ГKK в ЛРС сем. Яснотковые (*Lamiaceae*): шалфее лекарственном (*Salvia officinalis* L.), чабреце ползучем (*Thymus serpyllum* L.), душице обыкновенной (*Origanum vulgare* L.) и мелиссе лекарственной (*Melissa officinalis* L.), выполнено с использованием сочетания системы ВЭЖХ «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Япония) со спектрофотометрическим детектором на основе диодной матрицы «SPD-M20A» и масс-спектрометрическим детектором «LCMS-2010EV». БАВ при МС-детектировании ионизировали электрораспылением. ГKK на хроматограммах идентифицированы посредством сравнения полученных характеристик испытуемых и СО (табл. 5) [31].

Изученные образцы содержат кофейную (0,19–0,62 мг/г) и розмариновую кислоты (4–23 мг/г). Наибольшее количество розмариновой кислоты содержит душица обыкновенная (23 мг/г) [31].

С использованием метода ВЭЖХ-МС изучена изменчивость в высотном градиенте индивидуально-группового состава ГKK природной популяции жимолости синей (*Lonicera caerulea* subsp. *altaica* сем. *Caprifoliaceae*) Горного Алтая. Система для ВЭЖХ-МС включала жидкостный хроматограф «Agilent 1200» (с диодно-матричным детектором) и гибридный квадруполь-времяпролетный

Таблица 4. Параметры идентификации и количественное содержание ГКК в водно-спиртовых экстрактах в системе ВЭЖХ-ДМД-МС [11]
Table 4. Identification parameters and quantitative content of HCA in aqueous-alcoholic extracts in the HPLC-DMD-MS system [11]

Кислота	t_R , мин	m/z	λ_{max} , нм	мг/г
Зверобой продырявленный (трава)				
Неохлорогеновая	6,8	352,9	320	2,30
Хлорогеновая	8,6	352,9	320	1,15
Эхинацея пурпурная (трава)				
Кафтаровая	7,8	310,9	327	4,90
Хлорогеновая	8,6	352,9	320	0,29
Кофейная	9,3	178,8	326	0,23
Цикориевая	16,2	472,9	327	15,00
Феруловая	17,1	193,1	328	—

Таблица 5. Результаты идентификации ГКК в лекарственных растениях [31]

Table 5. Results of identification of GCA in medicinal plants [31]

ГКК	Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Чабрец ползучий (<i>Thymus serpyllum</i> L.)	Душица обыкновенная (<i>Origanum vulgare</i> L.)	Мелисса лекарственная (<i>Melissa officinalis</i> L.)
Розмариновая	+	+	+	+
Цикориевая	+	—	—	—
Кафтаровая	—	—	—	+
3-О-кофеилхинная	—	+	+	—
4-О-кофеилхинная	—	+	—	—
5-О-кофеилхинная	—	+	—	—
3,5-дикофеилхинная	—	+	—	—

масс-спектрометр высокого разрешения серии «microTOF-Q» (Bruker). Установлено, что основными компонентами экстрактов из различных органов растения независимо от высоты произрастания были хлорогеновая и дикофеилхинная кислоты. В то же время авторы отмечают, что максимальное накопление хлорогеновой кислоты наблюдалось на высоте 1550 м над уровнем моря при одновременном минимальном содержании дикофеилхинной кислоты. При сборе образцов сырья на участках ниже и выше по высотному профилю содержание хлорогеновой кислоты в образцах уменьшалось, а дикофеилхинной кислоты — увеличивалось [20].

Газовая хромато-масс-спектрометрия

Достоверную информацию о строении БАВ позволяет получить метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГЖХ/МС). Этим методом (с применением триметилсилильных производных) определено содержание розмариновой, кофейной и хлорогеновой кислот в листьях 14 видов сем. *Boraginaceae* и розмариновой кислоты в листьях 45 видов сем. *Lamiaceae*, произрастающих в естественных условиях на территории европейской части России и в условиях интродукции (Санкт-Петербург). БАВ из исследуемых листьев извлекали, выдерживая сырье в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч в пробирках

с закручивающимися крышками. Метанольное извлечение упаривали на ротационном испарителе. В пробирки с извлечением добавляли БСТФА (триметилсилильный реагент — [N,O-бис-(триметилсилил) трифторацетамид]) и выдерживали 15 мин при температуре 100 °С в специальном термоблоке. БАВ разделяли на хромато-масс-спектрометре фирмы «Agilent» «Maestro 7820» с масс-селективным детектором «Agilent 5975 D» на капиллярной колонке «AgilentHP-5MS». Программа: 70–6°/мин–325° (50 мин), газ-носитель — гелий. Температура испарителя 300 °С, деление потока при вводе проб 1 : 20. Посредством сравнения полученных масс-спектров с данными МС-библиотеки NIST 2011 в исследуемых образцах идентифицированы розмариновая, кофейная и хлорогеновая кислоты [10, 32].

Розмариновая кислота обнаружена во всех 14 исследованных видах сем. *Boraginaceae*, кофейная кислота — в 11 видах, хлорогеновая кислота — только в 8 видах. Наибольшее количество ГКК найдено в незабудке редкоцветковой (*Myosotis spasiiflora* Porl.) — 524 900 ppm, пупочнике весеннем (*Ompalodes verna* Moench) — 4390 ppm, бруннере крупнолистной (*Brunnera macrophylla* (Adams) I.M. Jihhnst.) — 5000 ppm [32]. В исследованных 45 видах растений сем. *Lamiaceae* розмариновая кислота обнаружена только в 18 видах, причем ее содержание в большей степени характерно для представителей

подсем. *Nepetioideae*. Установлено, что у подавляющего числа исследованных видов растений содержание розмариновой кислоты возрастает в период от цветения к плодоношению. Значительные количества розмариновой кислоты содержат Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) — до 56 000 ppm; тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) — 32 500 ppm; душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L.) — 27 000 ppm; монарда дудчатая (*Monarda fistulosa* L.) — 29 000 ppm; мята перечная (*Mentha piperita* L.) — 17 000 ppm; пахучка обыкновенная (*Clinopodium vulgare* L.) — 17 000 ppm [10].

В водных экстрактах травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* сем. *Asteraceae*) методом ВЭЖХ-УФ-ДМД по времени удерживания и характеристикам УФ-спектров идентифицирована только транскофейная кислота (см. табл. 1). Для получения информации о структуре остальных неидентифицированных соединений в экстрактах травы тысячелистника обыкновенного использован метод ГХ-МС. Полученные извлечения предварительно пропускали через картридж «Диапак С18» (Россия). Затем ацетонитрилом исчерпывающе элюировали из них фенольные соединения. Элюат сушили в токе азота, осадок растворяли в ацетонитриле. К аликвоте полученного раствора добавляли БСТФА, выдерживали при 80 °С в термостате в течение 30 мин. Триметилсилилпроизводные фенольных соединений идентифицированы с БСТФА с помощью библиотеки NIST057 по характерным *m/z* как 4-*O*-кофеилхинная, 3-*O*-кофеилхинная, 5-*O*-кофеилхинная, 3,4-*O*-дикофеилхинная, 3,5-*O*-дикофеилхинная и 4,5-*O*-дикофеилхинная кислоты [9].

Методом ГЖХ/МС исследованы ГКК некоторых видов растений рода Тимьян (*Thymus*). Для этого измельченное воздушно-сухое сырье помещали в вials «Agilent», приливали раствор внутреннего стандарта (тридекана в гексане) и «Supelco 3-3033», 14 % раствор трихлорида бора в спирте метиловом (метилирующие агенты) и выдерживали в течение 8 ч в герметично закрытой вiale при температуре 65 °С (в этих условиях метилируются все свободные органические кислоты, в том числе и ГКК). Полученное извлечение сливали из вials и разбавляли

водой. Образовавшиеся метиловые эфиры извлекали хлористым метилом и хроматографировали на газожидкостном хроматографе «Agilent Technologies 6890» с масс-спектрометрическим детектором «5973N» на капиллярной хроматографической колонке «INNOWax» (Agilent Technologies, Inc.). Метиловые эфиры ГКК идентифицированы посредством сравнения с данными библиотеки масс-спектров NIST05 и WILEY2007 с помощью программ для идентификации AMDIS и NIST. Количественное содержание индивидуальных ГКК определено методом внутреннего стандарта. Для детального изучения состава и содержания фенольных соединений применяли также метод ВЭЖХ. Пики идентифицировали по времени удерживания с соответствующими СО или посредством сравнения УФ-спектров с базой данных (табл. 6) [33].

В аналогичных условиях были получены и проанализированы извлечения из собранной в период массового цветения травы шалфея гарминового (*Salvia horminum* L. сем. *Lamiaceae*), показавшие наибольшее содержание *n*-кумаровой (834,87 мг/кг) и феруловой (389,94 мг/кг) кислот [34].

В траве кровохлебки лекарственной (*Sanguisorba officinalis* L. сем. *Rosaceae*), произрастающей в Республике Бурятия, методом ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС обнаружены 4-*O*-кофеилхинная, 5-*O*-кофеилхинная и 3-*O*-кумарилхинная кислоты [27].

Таким образом, установлено: метод газовой хроматографии требует предварительной дериватизации фенольных компонентов извлечений из растительного сырья, что значительно усложняет и удлинняет процедуру пробоподготовки. Однако метод заслуживает внимания при невозможности идентификации и установления структуры ГКК и их производных с помощью метода ВЭЖХ с масс-детектированием. Следует также отметить, что не лишен некоторых недостатков и используемый для идентификации ГКК метод ВЭЖХ. Так, с помощью метода ВЭЖХ сложно анализировать ароматические кислоты ввиду высоких и в то же время близких значений полярности. В связи с этим требуется использовать специальные колонки и сложные схемы градиента.

Таблица 6. Содержание ГКК в сырье растений рода Тимьян (*Thymus*) [33]

Table 6. Content of HCA in raw materials of plants of the genus Thyme (*Thymus*) [33]

Растение	Содержание ГКК, мг/кг				
	кофейная	<i>n</i> -кумаровая	феруловая	изоферуловая	розмариновая
Тимьян Палласа (<i>Thymus pallasianus</i> Heinr. Braun)	52,7	—	85,1	45,9	3016,0
Тимьян меловой (<i>Thymus cretaceus</i> Klok. et Shost.)	74,4	—	150,6	—	10202,5
Тимьян ползучий (<i>Thymus serpyllum</i> L.)	77,9	85,6	326,5	59,9	2246,2
Тимьян блошинный (<i>Thymus pulegioides</i> L.)	80,2	260,1	274,7	—	14351,7
Тимьян Маршалла (<i>Thymus marchalianii</i> Willd.)	58,4	40,1	303,1	—	5740,7
Тимьян двуликий (<i>Thymus dimorphus</i> Klok. et Shost.)	93,9	—	240,9	—	2343,4
Тимьян Черняева (<i>Thymus tschernjajevii</i> Klok. et Shost.)	197,8	116,7	546,8	—	7885,6

Метод капиллярного электрофореза (КЭ)

При наличии широкого ассортимента СО с целью предварительной идентификации ГKK и их производных в исследуемом растительном сырье возможно использование метода КЭ [12]. По сравнению с методом ВЭЖХ метод КЭ обладает более высокими параметрами эффективности, и его преимущества заключаются в возможности определения малых количеств вещества, экспрессности проведения анализа, малом расходе реактивов (микролитры) и высокочистых растворителей, простой пробоподготовке, надежной работе капилляра с экономичными водными буферами. КЭ не требует насосов высокого давления, необходимых для метода ВЭЖХ. Отсутствие твердого сорбента в капилляре исключает возможность его «старения», химической и физической деструкции и любого неспецифического связывания с ним компонентов пробы [35].

Для подтверждения возможности определения ГKK методом КЭ исследовали надземные части редиса посевного (*Raphanus sativus* L. сем. *Brassicaceae*) и репы огородной (*Brassica rapa* L. сем. *Brassicaceae*) как растений, богатых коричневыми кислотами и их производными [12]. Исследования выполнены при температуре 20 °С на приборе «Капель-105» (ОАО «НПФ «Люмэкс»», Россия) с УФ-детектором при длине волны 280 нм и термостатируемым капилляром с рабочей длиной 65 см и диаметром 75 мкм. В качестве СО использованы коричневая, феруловая, синаповая, кофейная и *n*-кумаровая кислоты (Sigma-Aldrich). В качестве буферного щелочного раствора был использован раствор натрия тетрабората десятиводного с концентрацией 5 мг/мл и pH 9,2, поскольку ГKK как ароматические фенолокислоты обладают электрофоретической подвижностью, обусловленной кислотными свойствами фенольных гидроксильных и карбоксильных групп и способностью ионизироваться в щелочной среде по обеим группам. В свободном виде в листьях редиса посевного обнаружены феруловая, *n*-кумаровая и кофейная кислоты, а в листьях репы огородной — феруловая и *n*-кумаровая. Одновременно анализ электрофореграмм

извлечений из обоих растений показал присутствие значительной фракции соединений с более высокими значениями эффективной электрофоретической подвижности, чем у коричневых кислот. Это косвенно может свидетельствовать о наличии в растениях эфиров ГKK [12].

А.М. Сампиевым с соавт. методом КЭ на приборе «Капель-103Р» (ОАО «НПФ «Люмэкс»», Россия) с кварцевым капилляром ($L_{эфф}/L_{общ} = 50/60$ см, ID = 75 мкм при напряжении на капилляре 16 кВ и температуре капилляра 20–30 °С) исследованы БАВ плодов софоры японской (*Styphnolobium japonicum* (L.) Schott сем. *Fabaceae*) после извлечения СВЧ-экстракцией спиртом этиловым 10 % на СВЧ-минерализаторе «Минотавр-1». После разделения фенольные соединения детектированы на электрофореграмме при 254 нм и идентифицированы посредством сопоставления времени удерживания пиков со временем удерживания СО (хлорогеновая и кофейная кислоты) [13].

При использовании метода КЭ авторы цитируемых работ количественное содержание идентифицированных ГKK в исследуемых образцах определяли по площади пиков по установленным ранее градуировочным графикам растворов СО ГKK, используя программное обеспечение к прибору (табл. 7). Полученные результаты показали значительное суммарное содержание ГKK в большинстве исследованных растений и перспективность исследования их антиоксидантной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГKK, их изомеры и эфиры являются широко распространенной в растительных объектах группой природных фенольных соединений. Благодаря мощным антиоксидантным свойствам они проявляют широкий спектр фармакологической активности. В связи с этим изучение ГKK в растениях, произрастающих в России, в том числе используемых для производства БАДов или растительных лекарственных препаратов, является одним из приоритетных направлений поиска природных БАВ для фармацевтической отрасли.

Таблица 7. Результаты определения ГKK методом КЭ
Table 7. Results of determination of GCA by capillary electrophoresis

Растение	Латинское название	Сырье	Найдено ГKK, %
Голубика болотная [36]	<i>Vaccinium uliginosum</i> L.	Листья	Хлорогеновая (1,7–4,3)
Перилла кустарниковая [37]	<i>Perilla frutescens</i> L. Britt	Трава	Розмариновая (0,46)
Посконник конопляный [38]	<i>Eupatorium cannabinum</i> L.	Трава	Кумаровая (0,57), феруловая (0,08), кофейная (0,06), хлорогеновая (0,02)
Редис посевной [12]	<i>Raphanus sativus</i> L.	Листья	Сумма ГKK (0,50)
Репа огородная [12]	<i>Brassica rapa</i> L.	Листья	Сумма ГKK (0,31)
Розмарин лекарственный [39]	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Листья	Розмариновая (0,87)
Софора японская [13]	<i>Sophora japonica</i> L.	Плоды	Хлорогеновая (0,09), кофейная (0,0008)
Татарник колючий [40]	<i>Onopordum acanthium</i> L.	Трава	Кофейная (0,049)

Анализ данных литературы показал, что использование сочетания методов газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и создание новых СО позволяют определять и достоверно идентифицировать не только ГКК, но и их изомеры, эфиры и гликозиды.

Метод ГХ-МС является наиболее информативным и обладает высокой эффективностью и чувствительностью. Он позволил обнаружить и подтвердить строение ГКК описанных в обзоре 7 видов рода Тимьян, 14 видов растений сем. Бурачниковые и 19 видов растений сем. Яснотковые, а также в тысячелистнике обыкновенном.

Менее трудоемким в связи с отсутствием стадии пробоподготовки, необходимой для получения летучих соединений в методе ГХ/МС, и чаще используемым является метод ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией. Этим методом Ю.А. Медведевым с соавт. исследовано 107 растений из 195 видов, включенных в обзор, произрастающих или используемых в фармацевтическом производстве или в производстве БАД в России. Ими обнаружено растительное сырье, содержащее более 1 % суммы ГКК. Остальные виды растений, описанных в цитируемых источниках литературы, исследованы методом ВЭЖХ/МС учеными Сибири и центральных районов РФ.

Одновременно показано, что перспективным направлением предварительных научных исследований является использование метода КЭ ввиду возможности решения важнейшей задачи — высокоэффективного разделения БАВ для идентификации и количественного определения ГКК в растительном сырье.

Отсутствие в основной массе изученных научных публикаций унифицированной методики пробоподготовки и обоснованной системы выбора ее критериев (масса и степень измельчения растительного сырья, экстрагент и его объем, способ, кратность, время и температура

экстракции) может быть обусловлено разнообразием растительного сырья и количественным содержанием ГКК в нем.

Перечень и анализ представленных в обзоре методов позволяют создать методологическую базу для выбора ГКК и их производных как критериев совершенствования стандартизации ЛРС. Однако, несмотря на возможности приведенных методов, в источниках литературы практически нет сведений по изучению динамики накопления данной группы БАВ в зависимости от климатообразующих факторов, регионов произрастания, а также их стабильности в растительном сырье в процессе хранения. Такие сведения необходимы для совершенствования методик анализа действующих и впервые разработанных ФС, где в качестве критериев стандартизации выбраны ГКК. Это создает перспективы создания фитопрепаратов отечественного производства с разнообразной и эффективной фармакологической активностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией этой статьи.

Вклад авторов. Е.В. Компанцева — существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; сбор, анализ просмотренных научных статей, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. А.С. Саушкина — написание текста и критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. А.Ю. Айрапетова — сбор, анализ просмотренных научных статей, доработка текста окончательного варианта статьи для публикации. Английский перевод.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куркин В.А. Фенилпропаноиды как важная группа биологически активных соединений лекарственных растений // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №12-7. С. 1338–1342. EDN: VJFUHR
2. Куркин В.А. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2022. Т. 12, № 2. С. 127–141. EDN: MVUQPV doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-14
3. Плотникова Ю.А., Барышева Е.С., Сулов В.С. Биологическая роль транс- и цис-изомеров гидроксикоричных кислот в росте и развитии лекарственных растений. В сб.: Оренбургские горизонты: прошлое, настоящее, будущее. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. Оренбург, 2019. С. 359–361. EDN: CHDJKA
4. Жогова А.А., Перова И.Б., Самылина И.А., и др. Идентификация и количественное определение основных биологически активных

- веществ травы пустырника с помощью ВЭЖХ-масс-спектрометрии // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48, № 7. С. 35–40. EDN: SJMNVL doi: 10.30906/0023-1134-2014-48-7-35-40
5. Исайкина Н.В., Коломиец Н.Э., Абрамцев Н.Ю., Бондарчук Р.А. Исследование фенольных соединений экстрактов плодов рябины обыкновенной // Химия растительного сырья. 2017. № 3. С. 131–139. EDN: ZFLNYV doi: 10.14258/jcpm.2017031777
6. Кашенко Н.И., Оленников Д.Н. Химический профиль и биологическая активность флавоноидов и фенилпропаноидов *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae), интродуцированного в Восточной Сибири // Химия растительного сырья. 2016. № 2. С. 25–32. EDN: WKTYVX doi: 10.14258/jcpm.2016021084
7. Оленников Д.Н., Чирикова Н.К., Цыренжапов А.В. Фенилпропаноиды *Parasenecio hastatus* (Compositae) и их ранозаживляющая активность // Химия растительного сырья. 2020. № 1. С. 97–105. EDN: KBPZKI doi: 10.14258/jcpm.2020015223
8. Поляков Н.А., Хазиева Ф.М., Мешков А.И., и др. Состав и содержание проантоцианидинов в корнях и корневищах лапчатки

белой (*Potentilla alba*). В сб.: Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума. М., 2018. С. 357–364. EDN: LXSCIN

9. Верниковская Н.А., Темердашев З.А. Идентификация и хроматографическое определение фенольных соединений в тысячелистнике обыкновенном // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16, № 2. С. 188–195. EDN: OYEMAF

10. Буданцев А.Л., Шаварда А.Л., Медведева Н.А., и др. Содержание розмариновой кислоты в листьях некоторых видов семейств Lamiaceae и Boraginaceae // Растительные ресурсы. 2015. Т. 51, № 1. С. 105–116. EDN: TDQEAR

11. Виноцкая Е.А. Идентификация и хроматографическое определение фитокомпонентов фенольной природы в экстрактах некоторых лекарственных растений семейств зверобойные (Hypericaceae), астровые (Asteraceae) и бобовые (Fabaceae): автореф. ... дис. канд. хим. наук. Краснодар, 2022. 24 с.

12. Гаврилин М.В., Сенченко С.П. Анализ коричных кислот в растительных объектах методом капиллярного электрофореза // Фармация. 2012. № 5. С. 14–17. EDN: PCGNTJ

13. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М. Исследование фенольных соединений плодов софоры японской // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 1014. EDN: RVDCL

14. Перова И.Б., Жогова А.А., Черкашин А.В., и др. Биологически активные вещества плодов калины обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48, № 5. С. 32–39. EDN: SEUQON

15. Гудкова А.А., Перова И.Б., Эллер К.И., и др. Фенольные соединения в траве горца почечуйного, произрастающего в Воронежской области // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 3. С. 37–41. EDN: KEQLIK doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-3-37-41

16. Медведев Ю.В., Передеряев О.И., Арзамасцев А.П., и др. Определение гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье и объектах растительного происхождения // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. № 3. С. 25–31. EDN: MGUOQL

17. Бубенчикова В.Н., Никитин Е.А., Кулик О.Н. Изучение фенольных соединений травы колокольчика круглолистного (*Campanula rotundifolia*) методом ВЭЖХ-МСД. В сб.: Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума. М., 2018. С. 241–245. EDN: XVKEKD

18. Минович В.М., Оленников Д.Н., Петухова С.А., Посохина А.А. Флавоноиды и фенилпропаноиды надземных органов володушки многожилковой (*Vipuleurum multinerve* DC.) флоры Прибайкалья // Химия растительного сырья. 2020. № 4. С. 121–128. EDN: FSSXRO doi: 10.14258/jcprm.2020047530

19. Загурская Ю.В., Васильев В.Г., Богатырев А.Л., Баянди-на И.И. Состав фенольных соединений сырьевой части *Leonurus quinquelobatus* Gilib. из различных регионов Западной Сибири // Вестник Кемеровского государственного университета. 2014. № 4–3 (60). С. 232–236. EDN: TELNVV

20. Боярских И.Г., Сысо А.И., Сиромля Т.И. Изменчивость содержания химических элементов и биологически активных полифенолов в органах *Lonicera caerulea* subsp. *altaica* (Caprifoliaceae)

в высотном градиенте // Сибирский экологический журнал. 2019. Т. 26, № 6. С. 727–741. EDN: NRJFHS doi: 10.15372/SEJ20190608

21. Дейнека В.И., Третьяков М.Ю., Олейниц Е.Ю., и др. Определение антоцианов и хлорогеновых кислот в плодах растений рода Арония: Опыт хемосистематики // Химия растительного сырья. 2019. № 2. С. 161–167. EDN: BVXCXJ doi: 10.14258/jcprm.2019024601

22. Чирикова Н.К., Оленников Д.Н. Хеморазнообразие и биологическая активность синантропных растений Сибири. I. *Galeopsis bifida* boenn. (Lamiaceae) // Химия растительного сырья. 2016. № 2. С. 33–46. EDN: WKTYWH doi: 10.14258/jcprm.201602.1195

23. Потапова Д.А., Реднюк Т.Д. Идентификация фенольных соединений в капусте брокколи методом УЭЖХ/УФ-МС/МС // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22, № 3. С. 47–54. EDN: CALEQH doi: 10.29296/25877313-2019-03-08

24. Писарев Д.И., Новиков О.О., Шабельникова А.С., Автина Н.В. Изучение химического состава травы будры плющевидной и разработка на ее основе лекарственной формы // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. С. 307. EDN: PBITMJ

25. Перова И.Б., Эллер К.И., Мальцева А.А., и др. Гидроксикоричные кислоты травы горца почечуйного // Фармация. 2017. Т. 66, № 5. С. 27–30. EDN: ZBNEIX

26. Бубенчикова В.Н., Степнова И.В. Исследование фенольных соединений травы горюхи ястребинковой. В сб.: Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума. М., 2018. С. 246–250. EDN: ACFONV

27. Шишмарева Т.М., Шишмарев В.М., Оленников Д.Н. Фенольные соединения *Sanquisorba officinalis* (Rosaceae), произрастающей в Восточной Сибири // Химия растительного сырья. 2021. № 1. С. 139–150. EDN: JCNMNR doi: 10.14258/jcprm.2021018281

28. Смолякова И.М., Авдеенко С.Н., Калинин Г.И., и др. Исследование химического состава лихниса халцедонского, культивируемого в Западной Сибири. Сообщение II. ВЭЖ-хроматографическое исследование фенольных соединений и экдистероидов лихниса халцедонского, культивируемого в Западной Сибири // Химия растительного сырья. 2010. № 3. С. 95–102. EDN: MXSEZH

29. Гребенникова О.А., Палий А.Е., Работягов В.Д. Фенольные соединения водно-этанольного экстракта *Mentha longifolia* L. // Фармация и фармакология. 2014. № 6 (7). С. 5–7. EDN: TJGZOL

30. Сайбель О.Л. Исследование фенольных соединений травы топинамбура (*Helianthus tuberosum* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25, № 2. С. 7–13. EDN: MTEFJK doi: 10.29296/25877313-2022-02-02

31. Милевская В.В., Темердашев З.А., Бутыльская Т.С., Киселева Н.В. Определение фенольных соединений в лекарственных растениях семейства яснотковых // Журнал аналитической химии. 2017. Т. 72, № 3. С. 273–279. EDN: YIVKAL doi: 10.7868/S0044450217030112

32. Петрова Н.В., Медведева Н.А., Буданцев А.Л., Шаварда А.Л. Содержание кофейной, розмариновой и хлорогеновой кислот в листьях некоторых видов семейства Бурачниковые (Boraginaceae) // Химия растительного сырья. 2015. № 1. С. 211–215. EDN: UILSXT doi: 10.14258/jcprm.201501538

33. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: автореф. ... докт. фарм. наук. Самара, 2016. 47 с
34. Бубенчикова В.Н., Кондратова Ю.А. Фенолкарбоновые кислоты травы шалфея горминового. В сб.: Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине. Тезисы докладов IV Научно-практической конференции. Москва, 15 марта 2016 г. Электронное приложение к журналу Сеченовский вестник. 2016. № 2 (24) С. 56–57
35. Морзунова Т.Г. Капиллярный электрофорез в фармацевтическом анализе (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40, № 3. С. 39–52. EDN: TAKYPL
36. Шамилов А.А., Бубенчикова В.Н., Гарсия Е.Р., и др. Разработка и валидация методики количественного определения фенольных соединений и хлорогеновой кислоты в голубики болотной листьях // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25, № 2. С. 14–23. EDN: MUMFFR doi: 10.29296/25877313-2022-02-03

REFERENCES

1. Kurkin VA. Phenylpropanoids as the important biologically active compounds of medicinal pla. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(12-7):1338–1342. (In Russ.) EDN: VJFUHR
2. Kurkin VA. Relevant aspects of standardisation of plant raw materials and herbal medicinal products containing phenolic compounds. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2022;12(2):127–141. (In Russ.) EDN: MVUQPV doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-14
3. Plotnikova YuA, Barysheva ES, Suslov VS. Biological role of trans- and cis-isomers of hydroxycinnamic acids in the growth and development of medicinal plants. In: *Orenburgskiy gorizont: proshloye, nastoyashcheye, budushcheye*. Collection of materials from the All-Russian Scientific and Practical Conference. Orenburg; 2019:359–361. (In Russ.) EDN: CHDJKA
4. Zhogova AA, Perova IB, Samylina IA, et al. Identification and quantification of the main biologically active substances of the motherwort herb using HPLC-mass spectrometry. *Pharmaceutical Chemical Journal*. 2014;48(7):35–40. (In Russ.) EDN: SJMNVL doi: 10.30906/0023-1134-2014-48-7-35-40
5. Isaykina NV, Kolomiets NE, Abramets N.Ju., Bondarchuk RA. Study of phenolic compounds of rowan fruit extracts. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2017;(3):131–139. (In Russ.) EDN: ZFLNYV doi: 10.14258/jcprm.2017031777
6. Kashchenko NI, Olennikov DN. Chemical profile and biological activity of flavonoids and phenylpropanoids of *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae), introduced in Eastern Siberia. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2016. № 2. S. 25–32. (In Russ.) EDN: WKTYVX doi: 10.14258/jcprm.2016021084
7. Olennikov DN, Chirikova NK, Tsyrenzhapov AV. Phenylpropanoids of *Parasenecio hastatus* (Compositae) and their wound-healing activity. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2020;(1):97–105. (In Russ.) EDN: KBPZKI doi: 10.14258/jcprm.2020015223
8. Polyakov NA, Khaziyeva FM, Meshkov AI, et al. Composition and content of proanthocyanidins in the roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba*). In: *Fenol'nye soedineniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty*. Collection of scientific articles based on the materials of the X International Symposium. Moscow; 2018:357–364. (In Russ.) EDN: LXSCIH
9. Vernikovskaya NA, Temerdashev ZA. Identification and chromatographic determination of phenolic compounds in yarrow. *Analitika i kontrol'*. 2012;16(2):188–195. (In Russ.) EDN: OYEMAF
10. Budantsev AL, Shavarda AL, Medvedeva NA, et al. Content of rosmarinic acid in leaves of some species of lamiaceae and boraginaceae families. *Rastitel'nye resursy*. 2015;51(1):105–116. (In Russ.) EDN: TDQEAR
11. Vinit'skaya EA. Identifikatsiya i khromatograficheskoye opredeleniye fitokomponentov fenol'noy prirody v ekstraktakh nekotorykh lekarstvennykh rasteniy semeystv zverboynye (Hypericaceae), astrovye (Asteraceae) i bobovye (Fabaceae) [dissertation]. Krasnodar; 2022. 24 s. (In Russ.)
12. Gavrilin MV, Senchenko SP. Analysis of cinnamic acids in plant objects by capillary electrophoresis assay. *Pharmacy*. 2012;(5):14–17. (In Russ.) EDN: PCGNTJ
13. Kovaleva LG, Sampiev AM. The study of phenolic compounds fruit *Sophora japonica*. *Modern problems of science and education*. 2013;(6):1014. (In Russ.) EDN: RVDCUL
14. Perova IB, Zhogova AA, Cherkashin AV, et al. Biologically active substances from european guelder berry fruits. *Pharmaceutical Chemical Journal*. 2014;48(5):32–39. (In Russ.) EDN: SEUQOH
15. Gudkova AA, Perova IB, Eller KI, et al. Phenolic compounds in *polygonum persicaria* herb growing in voronezh region. *Pharma-*

- ceutical Chemical Journal*. 2020;54(3):37–41. (In Russ.) EDN: KEQLIK doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-3-37-41
16. Medvedev YuV, Perederyaev OI, Arzamastsev AP, et al. Determination of hydroxycinnamic acids in raw medicinal plant materials and plant extracts. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2010;(3):25–31. (In Russ.) EDN: MGUOQL
 17. Bubenichikova VN, Nikitin EA, Kulik ON. Study of phenolic compounds of the bluebell herb (*Campanula rotundifolia*) by HPLC-MSD. In: *Fenol'nye soedineniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty*. Collection of scientific articles based on the materials of the X International Symposium. Moscow; 2018:246–253. (In Russ.) EDN: XVKEKD
 18. Mirovich VM, Olennikov DN, Petukhova SA, Posokhina AA. Flavonoids and phenylpropanoids of the above ground organs of the *Bupleurum Multinerve* DC. of the flora of the Baikal region. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2020;(4):121–128. (In Russ.) EDN: FSSXRO doi: 10.14258/jcprm.2020047530
 19. Zagurskaya Yu.V., Vasiliev V.G., Bogatyrev A.L., Bayandina I.I. Phenolic compounds composition of *Leonurus quinquelobatus* Gilib. Herb from different regions of Western Siberia. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;(4–3(60)):232–236. (In Russ.) EDN: TELNVV
 20. Boyarskih IG, Syso AI, Siromlya TI. Variability of chemical elements and biologically active polyphenols in *Lonicera caerulea* subsp. *altaica* (Caprifoliaceae) plant organs along an altitudinal gradient. *Contemporary Problems of Ecology*. 2019;26(6):727–741. (In Russ.) EDN: NRJFHS doi: 10.15372/SEJ20190608
 21. Deineka VI, Tret'akov MYu, Oleiniz EYu, et al. Determination of anthocyanins and chlorogenic acids in fruits of *Aronia* genus: the experience of chemosystemetics. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2019;(2):161–167. (In Russ.) EDN: BXVCXJ doi: 10.14258/jcprm.2019024601
 22. Chirikova NK, Olennikov DN. Chemodiversity and biological activity of synanthropic plants of Siberia. I. *Galeopsis bifida* boenn. (Lamiaceae). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2016;(2):33–46. (In Russ.) EDN: WKTYWH doi: 10.14258/jcprm.201602.1195
 23. Potapova DA, Rednyuk TD. Identification of phenol compounds in broccoli (*Brassica Oleracea* L. Var. *Italica*) by UPLC/UV-MS/MS. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(3):47–54. (In Russ.) EDN: CALEQH doi: 10.29296/25877313-2019-03-08
 24. Pisarev DI, Novikov OO, Shabel'nikova AS, Avtina NV. Study of chemical composition herbs *glechoma hederaceae* enable a forms. *Modern problems of science and education*. 2012;(4):307. (In Russ.) EDN: PBITMJ
 25. Perova IB, Eller KI, Mal'tseva AA, et al. Hydroxycinnamic acids of lady's thumb (*polygonum persicaria*) herb. *Pharmacy*. 2017;66(5):27–30. (In Russ.) EDN: ZBNEIX
 26. Bubenichikova VN, Stepnova IV. Study of phenolic compounds of the herb hawkweed. In: *Fenol'nye soedineniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty*. Collection of scientific articles based on the materials of the X International Symposium. Moscow; 2018:246–250. (In Russ.) EDN: ACFONV
 27. Shishmareva TM, Shishmarev VM, Olennikov DN. Phenolic compounds *Sanguisorba officinalis* (Rosaceae) growing in Eastern Siberia. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2021;(1):139–150. (In Russ.) EDN: JCNNMR doi: 10.14258/jcprm.2021018281
 28. Smolyakova IM, Avdeenko SN, Kalinkina GI, et al. Study of the chemical composition of *Lychnis chalcidony* cultivated in Western Siberia. Message II. HPLC chromatographic study of phenolic compounds and ecdysteroids of *Lychnis chalcidony* cultivated in Western Siberia. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2010;(3):95–102. (In Russ.) EDN: MXSEZH
 29. Grebennikova OA, Paliy AE, Rabotyagov VD. Phenolic compounds of water-ethanolic extract of *Mentha Longifolia* L. *Pharmacy & Pharmacology*. 2014;(6(7)):5–7. (In Russ.) EDN: TJGZOL
 30. Saybel' OL. Investigation of phenolic compounds of the jerusalem artichoke herbs (*Helianthus tuberosum* L.). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(2):7–13. (In Russ.) EDN: MTEFJK doi: 10.29296/25877313-2022-02-02
 31. Milevskaya VV, Temerdashev ZA, Butyl'skaya TS, Kiseleva NV. Determination of phenolic compounds in medicinal plants from the lamiaceae family. *Journal of Analytical Chemistry*. 2017;72(3):273. (In Russ.) EDN: YIVKAL doi: 10.7868/S0044450217030112
 32. Petrova NV, Medvedeva NA, Budancev AL, Shavarda AL. Contents of caffeic, rosmarinic and chlorogenic acids in the leaves of some species of the borage family (Boraginaceae). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2015;(1):211–215. (In Russ.) EDN: UILSXT doi: 10.14258/jcprm.201501538
 33. Starchak YuA. *Farmakognosticheskoe izuchenie rastenij roda Tim'jan* (Thymus L.) *kak perspektivnogo istochnika poluchenija fitopreparatov* [dissertation]. Samara; 2016. 47 p. (In Russ.)
 34. Bubenichikova VN, Kondratova YuA. Phenolcarboxylic acids of the herb Sage *horminaceae*. In: *Sovremennye aspekty ispol'zovaniya rastitel'nogo syr'ja i syr'ja prirodnogo proishozhdeniya v medicine*. Proceedings of the of the IV Scientific and Practical Conference. March 15, Electronic supplement to the Sechenov Medical Journal. Moscow; 2016:56–57. (In Russ.) [cited 02 Jun 2024] Available from: https://www.sechenov.ru/upload/iblock/e07/sechenovskiy-vestnik_-2016.pdf
 35. Morzunova TG. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis (a review). *Pharmaceutical Chemical Journal*. 2006;40(3):39–52. (In Russ.) EDN: TAKYPL
 36. Shamilov AA, Bubenichikova VN, Garsiya ER, et al. Investigation and validation of quantitative analysis of phenolic compounds and chlorogenic acid in the *vaccinium uliginosum* leaves. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(2):14–23. (In Russ.) EDN: MUMFFR doi: 10.29296/25877313-2022-02-03
 37. Nikitina AS, Nikitina NV, Garsiya ER, Shamilov AA. Study of Phenolic Compounds in *Perilla* Shrub (*Perilla frutescens*). In: *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. Collection of scientific papers. Vol. 73. Pyatigorsk; 2018:109–112. (In Russ.) EDN: ZBBHID
 38. Shevchenko AI. *Razrabotka tehnologii i standartizacija lekarstvennykh sredstv antimikrobnogo dejstviya iz travy poskonnika kono-pljanogo* [dissertation]. Pyatigorsk; 2009. 24 p. (In Russ.)
 39. Nikitina AS, Fes'kov SA, Garsiya ER, et al. The study of phenolic compounds of the leaves of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) from the collection of Nikitsky botanical garden. *Plant Biology and Horticulture: theory, innovation*. 2018; 146:201–204. (In Russ.) EDN: XRCBNZ doi: 10.25684/NBG.scbook.146.2018.32
 40. Garsiya ER, Shamilov AA, Kononov DA. Capillary electrophoresis in the analysis of phenolic compounds of the grass Tatar *tartaricus*. In: *Sovremennye dostizheniya farmatsevticheskoy nauki i praktiki*. Materials of the International Conference. Vitebsk; 2019:59–61. (In Russ.) EDN: AOYFSY

ОБ АВТОРАХ

Евгения Владимировна Компанцева, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0534-1651;
e-mail: dskompanceva@mail.ru

*** Анна Степановна Саушкина**, канд. фармацевт. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8238-5092;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Ася Юрьевна Айрапетова, канд. фармацевт. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4959-5677; e-mail: asyapgfa@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Eugenia V. Kompantseva, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), professor; ORCID: 0000-0002-0534-1651;
e-mail: dskompanceva@mail.ru

*** Anna S. Saushkina**, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8238-5092;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Asya Yu. Ayrapetova, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-4959-5677;
e-mail: asyapgfa@mail.ru

УДК 349.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

Процедура лицензирования медицинской деятельности на современном этапе: проблемы и пути их преодоления

В.В. Коленова, Ю.Л. Шепелева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Один из инструментов обеспечения качества медицинской помощи и медицинских услуг — разрешительные процедуры допуска к медицинской деятельности, к числу которых можно отнести и лицензирование. Лицензирование обозначено в качестве обязательного условия осуществления медицинской деятельности в перечне видов деятельности, на которые требуются лицензии (п. 46 ст. 12 Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности»). Поскольку жизнь и здоровье являются важнейшими общечеловеческими ценностями и нашли правовое закрепление на уровне Конституции Российской Федерации, исследование сферы здравоохранения, в том числе с точки зрения правового обеспечения процедур допуска к медицинской деятельности физических и юридических лиц, представляет исключительный научный и практический интерес. Вопросы лицензирования медицинской деятельности довольно часто попадают в поле зрения исследователей, однако динамичность изменений действующего законодательства по исследуемому вопросу и наличие достаточно обширной судебной практики требуют дополнительного исследования с целью урегулирования проблемных вопросов, возникающих в практической деятельности.

Цель исследования — на основании анализа нормативно-правовой базы лицензирования медицинской деятельности выявить проблемные процедурные моменты и определить пути их преодоления.

Материалы и методы. Проведен анализ нормативной базы Российской Федерации, регуливающей правовые отношения при прохождении процедуры лицензирования медицинской деятельности государственными и частными организациями системы здравоохранения, а также анализ судебной практики по поводу возникающих при этом правоотношений.

Результат. Несмотря на обширную нормативно-правовую базу по исследуемому вопросу, лицензионные требования содержат в себе ряд проблемных аспектов, создающих препятствия для лицензиатов и соискателей лицензии и требующих законодательного разрешения. В связи с этим авторами предложены пути решения имеющихся противоречий путем внесения конкретных предложений по изменению действующего законодательства. Предложенная оптимизация процедуры лицензирования для всех участников процесса, а также минимизация рисков, вытекающих из этих правоотношений, по мнению авторов, в полной мере отвечают поставленным задачам обеспечения прав граждан на качественную и безопасную медицинскую помощь.

Ключевые слова: лицензирование; медицинская деятельность; медицинская организация; лицензионные требования; лицензирующие органы.

Как цитировать

Коленова В.В., Шепелева Ю.Л. Процедура лицензирования медицинской деятельности на современном этапе: проблемы и пути их преодоления // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 229–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

Procedure for licensing medical activities at the present stage: problems and ways to overcome them

Valeriya V. Kolenova, Yuliya L. Shepeleva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the tools for ensuring the quality of medical care and medical services is licensing procedures for admission to medical activities, which include licensing. Licensing is indicated as a mandatory condition for carrying out medical activities in the list of types of activities for which licenses are required (clause 46 of Article 12 of the Federal Law “On Licensing of Certain Types of Activities”). Since life and health are the most important universal human values and are legally enshrined at the level of the Constitution of the Russian Federation, the study of the healthcare sector, including from the point of view of legal support for procedures for admitting individuals and legal entities to medical activities, is of exceptional scientific and practical interest. It should be noted that the institution of licensing of medical activities is one of the legal institutions that is constantly undergoing legislative changes, which allows us to speak about the relevance and relevance of this issue. Issues of licensing medical activities quite often come to the attention of researchers, however, due to the dynamic changes in the current legislation on the issue under study and the presence of quite extensive judicial practice, they require additional research in order to resolve problematic issues that arise in practice.

OBJECTIVE OF THE STUDY: based on an analysis of the regulatory framework for licensing medical activities, to identify problematic procedural issues and determine ways to improve the current legislation regulating the provision of medical care and medical services.

MATERIALS AND METHODS: Using the method of expert assessments, an analysis was carried out of the regulatory framework of the Russian Federation regulating legal relations during the procedure for licensing medical activities by organizations of the public and private healthcare system.

RESULTS: Licensing as an institution of law is complex in terms of the legal relations it generates, combining at its core the legal norms of two broad branches of law — administrative and civil. At the same time, licensing is a mandatory criterion for the functioning of a medical organization and includes a number of requirements for such organizations. Despite the extensive regulatory framework on the issue under study, licensing requirements contain a number of problematic aspects that create obstacles for licensees and license applicants and require legislative approval. In this regard, the authors have proposed ways to resolve existing contradictions by making specific proposals to change the current legislation. The proposed optimization of the licensing procedure for all participants in this process, as well as minimizing the risks arising from these legal relations, according to the authors, fully meets the objectives of ensuring the rights of citizens to high-quality and safe medical care.

Keywords: licensing; medical activities; medical organization; licensing requirements; licensing authorities.

To cite this article

Kolenova VV, Shepeleva YuL. Procedure for licensing medical activities at the present stage: problems and ways to overcome them. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):229–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

Received: 23.01.2024

Accepted: 04.05.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

现阶段的医疗许可程序：问题及克服方法

Valeriya V. Kolenova, Yuliya L. Shepeleva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

摘要

论证。确保医疗保健和医疗服务质量的工具之一是医疗活动准入许可程序，其中包括许可证。在需要许可证的活动类型清单中，许可证被指定为开展医疗活动的强制性条件（《联邦某类活动许可法》第 12 条第 46 款）。由于生命和健康是最重要的普世价值，并在俄罗斯联邦宪法层面得到了法律巩固，因此对医疗保健领域的研究，包括从法律角度对个人和法人实体医疗活动准入程序的支持，具有特殊的科学和现实意义。医疗活动许可问题往往属于研究人员的研究范围。然而，关于所研究问题的现行立法的动态变化和相当广泛的司法实践的存在需要额外的研究，因此需要开展更多研究，以解决实践中出现的问题。

本研究的目的是在对医疗活动许可的监管和法律框架进行分析的基础上，找出存在问题的程序性问题，并确定克服这些问题的方法。

材料和方法。对俄罗斯联邦监管框架进行了分析，该框架规范了医疗保健系统公共和私营组织在通过医疗活动许可程序时的法律关系，并对与本案中产生的法律关系有关的司法实践进行了分析。

结果。尽管针对所研究的问题制定了广泛的监管框架，但许可要求中仍存在问题，给许可证持有者和许可证申请者造成了障碍，需要通过立法加以解决。为此，作者提出了解决现有矛盾的方法，提出了修改现行法律的具体建议。作者认为，拟议优化该过程中所有参与者的许可程序，以及最大限度地降低这些法律关系带来的风险，完全符合确保公民获得高质量和安全医疗保健的权利的既定任务。

关键词：许可；医疗活动；医疗组织；许可证要求；许可机构。

To cite this article

Kolenova VV, Shepeleva YuL. 现阶段的医疗许可程序：问题及克服方法. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):229–237.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625894>

收到: 23.01.2024

接受: 04.05.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Отдельные виды деятельности на территории нашего государства, в том числе медицинская, относятся к категории лицензируемых. Необходимость лицензирования медицинской деятельности связана с необходимостью обеспечить высокий уровень оказываемых услуг лицами, обладающими специальными познаниями, безопасностью обслуживания пациентов, медицинского оборудования, т. е. соблюдение всех норм закона, предъявляемых к качеству предоставляемых населению товаров и услуг [1].

Система здравоохранения в Российской Федерации в настоящий момент все еще находится в стадии активного реформирования, в связи с чем изучение процедуры лицензирования медицинской деятельности в контексте изменений действующего законодательства приобретает особую актуальность. При этом к настоящему моменту создана достаточно обширная законодательная и практическая база и накоплен определенный опыт по различным аспектам качества оказываемой медицинской помощи и медицинских услуг, в частности разработаны нормы оснащенности медицинских организаций, выстроена система высшего и среднего профессионального образования, а также дополнительного профессионального образования медицинских специалистов, введена принципиально новая для отечественной системы здравоохранения процедура аккредитации медицинских работников и т. д.

Общим критерием для всех участников лицензирования является наличие единого подхода в правоприменении, а также обеспечение соблюдения конституционного принципа верховенства закона, который должен единообразно толковаться как гражданами, так и должностными лицами и иметь одинаковое применение на практике.

Медицинская деятельность выступает в качестве одного из приоритетов государственной политики, в связи с чем нормативно-правовой базе по данному направлению уделяется большое внимание. Ввиду специфичности рассматриваемого вида экономической деятельности она требует наличия соответствующей разрешительной документации, в том числе лицензии, сам процесс получения которой в законодательстве именуется лицензированием, а совокупность обеспечивающих нормативно-правовых норм — институтом лицензирования.

Процедура лицензирования имеет своей конечной целью соблюдение при оказании медицинской помощи и медицинских услуг законодательства, обеспечивающего право граждан на получение качественных и безопасных услуг.

Цель исследования — на основании анализа нормативно-правовой базы лицензирования медицинской деятельности выявить проблемные процедурные моменты и определить пути совершенствования действующего законодательства, регулирующего сферу оказания медицинской помощи и медицинских услуг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ нормативной базы Российской Федерации, регулирующей правовые отношения при прохождении процедуры лицензирования медицинской деятельности государственными и частными организациями системы здравоохранения, а также анализ судебной практики по таким правоотношениям.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Законодательные требования, предъявляемые к процедуре лицензирования, отражены в ряде нормативных документов различного уровня. В частности, такие нормы содержит ст. 12 Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности»¹, в которой указано на необходимость лицензирования медицинской деятельности, а также представлен перечень видов медицинской деятельности, подлежащих такой процедуре [2].

Отмена ранее действующих постановлений Правительства от 16.04.2012 № 291² и от 15.05.2020 № 688³ привела к изменениям законодательства в данной сфере.

С сентября 2021 г. оформление и переоформление медицинской лицензии осуществляются по новым правилам, установленным в положении, утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.06.2021 № 852⁴, которое является актуальным до 01.09.2027 [3]. При этом в связи с нововведениями перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, претерпел корректировку, а требования к лицензиатам и соискателям лицензии поменялись.

Говоря об изменениях, внесенных новым постановлением, необходимо отметить следующее:

1) необходимость получения руководителем медицинской организации и его заместителями профильного высшего образования и имеющегося стажа работы по специальности как обязательное требование от соискателя лицензии потеряло свою актуальность;

2) отдельные услуги и работы называли иным образом, но получать в связи с этим новую лицензию не нужно, поскольку согласно перечню, имеющемуся к положению, в отношении некоторых медицинских услуг установили тождественность. Исключение представляет ситуация, когда изменяется место ведения лицензируемой деятельности.

Анализируя законодательство в данной сфере и указанное положение, отметим, что последний документ породил большое количество вопросов у медицинских

¹ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/.

² https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_128742/.

³ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352718/.

⁴ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/.

Таблица. Предложения профильных ассоциаций и принятые по ним решения**Table.** Proposals of specialized associations and decisions taken on them

Внесенные предложения	Решения Министерства здравоохранения
Уточнить нормы положения в части, касающейся переоформления лицензии	Частично принято во внимание (включен список тождественных услуг, обязанность по переоформлению лицензий возложена на медицинские организации)
При оказании платных услуг разделить полномочия Росздравнадзора и Роспотребнадзора	Не принято во внимание
Не вносить изменений в предыдущую редакцию закона в части, относящейся к лицензированию работ, составляющих медицинскую деятельность	Не принято во внимание
Исключить требования о представлении свидетельства о государственной регистрации медицинских изделий	Не принято во внимание
Исключить пункт о наличии высшего медицинского образования по соответствующей специальности для индивидуального предпринимателя	Внесены соответствующие изменения
Исключить пункт о наличии высшего медицинского образования у руководителя медицинской организации	Внесены соответствующие изменения
Обеспечить возможность допуска работников к трудовой деятельности не только по трудовому договору, но и на иных гражданско-правовых условиях	Не принято во внимание
Учитывать в стандартах оснащения специфику оказываемых медицинских услуг	Не принято во внимание

ассоциаций. Его разработчики приняли во внимание не более трети предложенных работниками практического здравоохранения законодательных инициатив [4]. Кроме того, эксперты обратили внимание на несоответствие ряда формулировок и излишние требования ко всем сторонам возникающих правоотношений [5]. Сравнительный анализ внесенных предложений и принятых решений представлен в таблице.

По мнению экспертов Национальной ассоциации медицинских организаций, внесенные предложения в случае полного их удовлетворения могли бы исключить коррупционные риски. В частности, разграничение полномочий Росздравнадзора и Роспотребнадзора при контроле за осуществлением организациями и учреждениями платных медицинских услуг исключило бы факты злоупотреблений.

Вызвало критику и решение о соответствии всем требованиям, которые могут быть предъявлены к судебно-медицинской экспертизе, организаций, занимающихся разными видами СМЭ. Результатом такого решения может стать уход с рынка судебно-медицинской экспертизы как частных, так и большинства государственных организаций, что может привести к монополизации.

Постановлением Правительства от 16.02.2022 № 181⁵ в анализируемое положение внесены изменения, и условия лицензирования медицинской деятельности вновь претерпели изменения. Так, определен порядок подачи заявления о предоставлении лицензии и сроки, в которые лицензирующему органу необходимо решить вопрос

о выдаче разрешения, а также правила оценки соискателя или держателя лицензии лицензионным требованиям [6].

В настоящее время подача соответствующего заявления и требуемых документов стала возможной через Единый портал государственных и муниципальных услуг. Согласно положению, заявление о предоставлении лицензии на осуществление медицинской деятельности соискателю необходимо отправлять исключительно через портал Госуслуги.

Несмотря на достаточно обширную нормативно-правовую базу по исследуемому вопросу, законодательное обеспечение лицензирования медицинской деятельности отличается высокой динамичностью, что обусловлено сложностью данного правового института и наличием проблемных аспектов [7].

Процессуальные вопросы лицензирования медицинской деятельности подробно регламентированы ведомственными нормативными актами, одним из которых является Административный регламент Росздравнадзора РФ⁶, который принят относительно недавно и существенно трансформировал процедурные аспекты лицензирования медицинской деятельности. Однако лицензирование медицинской деятельности регламентируется еще и Постановлением Правительства РФ от 01.06.2021 № 852⁷, в дополнение к которому вступил в действие Приказ Минздрава от 19.08.2021 № 866н⁸. При этом ни один из

⁵ <https://base.garant.ru/403553124/>.

⁶ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_185337/.

⁷ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/.

⁸ <https://base.garant.ru/402680780/>.

вышеупомянутых документов не содержит дифференцированных требований к конкретным видам работ и услуг в рамках лицензируемой медицинской деятельности. Законодатель ограничился перечнем самих видов медицинских услуг, требующих получения лицензии, и общим перечнем требований к ним. Некоторые из таких условий представляются достаточно сложно выполнимыми, например наличие заключенных трудовых договоров с работниками для организаций, получающих лицензию впервые, или вопросы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности для уже функционирующих и имеющих лицензию медицинских организаций.

Исходя из норм вышеназванного постановления Правительства РФ от 01.06.2021 № 852, осуществление внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности является одним из требований к лицензиату. Порядок таких контрольных мероприятий определяется руководителем медицинской организации, на что прямо указано в ст. 90 ФЗ № 323 от 21.11.2011. Руководитель вправе возложить осуществление вышеуказанного контроля на врачебную комиссию, создаваемую в медицинской организации в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н⁹. Примечательно, что в обозначенном приказе указаны функции такой комиссии, но в целом вопросы ее создания и функционирования законодатель относит к компетенции руководителя медицинской организации, приказом которого утверждается Положение о врачебной комиссии. Однако никаких дополнительных разъяснений законодатель по организации деятельности врачебной комиссии не дает, и в результате вся внутренняя документация медицинской организации, посвященная вопросам деятельности комиссии по осуществлению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, оценивается контролирующими органами исходя из толкования норм права конкретным должностным лицом, что порождает неопределенности в оценке выполнения этого лицензионного требования и может привести к возникновению коррупционной составляющей со стороны лицензирующего органа.

Еще один проблемный момент, связанный с рассматриваемым лицензионным требованием, усматривается в организационном компоненте деятельности врачебной комиссии. Исходя из действующих правовых норм, она должна состоять из председателя, одного или двух заместителей, секретаря и членов комиссии. На практике достаточно проблематично обеспечить такой численный состав комиссии небольшим медицинским организациям и особенно врачам, занимающимся частной практикой и зарегистрированным в качестве индивидуальных предпринимателей [8]. При этом осуществление медицинской организацией внутреннего контроля качества и безопасности медицинской

деятельности путем организации деятельности врачебной комиссии — одно из обязательных лицензионных требований, и его игнорирование расценивается как грубое нарушение правовых норм о лицензировании и влечет предусмотренную законом ответственность.

Из вышесказанного следует, что дифференциация в действующем законодательстве лицензионных требований по видам осуществляемой медицинской деятельности и предоставляемым услугам положительно отразится на хозяйствующих субъектах различной организационно-правовой формы.

Следующий немаловажный вопрос, требующий рассмотрения, — обязательный для исполнения на всей территории РФ порядок организации и оказания медицинской помощи, указанный в ст. 37 ФЗ № 323 от 21.11.2011 и в Положении о лицензировании медицинской деятельности¹⁰.

Порядок оказания медицинской помощи по определенному профилю содержит виды оказываемой помощи, требования к квалификации специалистов и правила организации деятельности кабинета специалиста, включая его функции, необходимые штатные нормативы, стандарт оснащения, а также правила организации деятельности соответствующего отделения.

Требуется разрешения ситуация, когда медицинские изделия, которые включены в стандарт оснащения по тому или иному направлению медицинской деятельности, не прошли государственную регистрацию на территории РФ и на них не оформлено регистрационное удостоверение. В частности, в порядке оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы в стандарт оснащения кабинета врача-невролога включен набор пахучих веществ для исследования функций обонятельного анализатора¹¹. Запрет на обращение медицинских изделий, не прошедших на территории РФ регистрацию в установленном законом порядке, нашел свое нормативное закрепление в ч. 4 ст. 38 ФЗ № 323 от 21.11.2011. При этом на национальном рынке медицинских изделий отсутствуют поставщики и производители, у которых было бы оформлено регистрационное удостоверение на такой предмет оснащения кабинета врача-невролога, как наборы пахучих веществ. На основании этого все участники процедуры лицензирования в данной ситуации поставлены в очень сложное положение. С одной стороны, медицинской организации необходимо в полной мере соблюсти требования, предъявляемые к оснащению кабинета врача-невролога действующим законодательством, а значит для успешного прохождения процедуры лицензирования требуемый набор пахучих веществ должен быть. При этом налицо явное нарушение медицинской организацией норм упомянутой выше ч. 4 ст. 38 ФЗ № 323 от 21.11.2011. С другой стороны, если лицензиатом соблюдены требования в части обращения медицинских изделий,

⁹ <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=227864>.

¹⁰ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/.

¹¹ <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=209808>.

прошедших государственную регистрацию и имеющих удостоверение установленного образца, и, следовательно, набор необходимых веществ в кабинете врача-невролога отсутствует, имеет место факт несоблюдения лицензиатом обязательных лицензионных требований [9]. В обоих случаях лицензиат несет ответственность за нарушение норм действующего законодательства, а соискатель рискует не получить лицензию по той же самой причине. И на этом этапе проблемная ситуация возникает уже у правоприменителя, которому предстоит разрешить эту спорную ситуацию с точки зрения закона [10].

Решение указанной проблемы видится во внесении изменений в действующее законодательство либо в части уточнения требований к оснащению кабинета по указанному профилю, либо в части отмены требования о государственной регистрации для отдельных медицинских изделий [11].

Другим не менее значимым моментом при получении лицензии является наличие трудовых договоров, которые соискатель лицензии должен заключить с работниками, имеющими соответствующее образование. На практике эта законодательная норма вызывает ряд противоречий.

В качестве примера приведем решение Арбитражного суда Ростовской области от 30.12.2022 № А53-18443¹², вынесенное по делу Росздравнадзора Ростовской области по иску к ООО «Клиника синергия» (далее — Общество) об аннулировании лицензии, выданной Министерством здравоохранения Ростовской области.

Предметом спора явилось то обстоятельство, что Общество при подаче документов для получения лицензии на осуществление медицинской деятельности в территориальный орган Федеральной службы здравоохранения по Ростовской области предоставило в качестве доказательства соблюдения одного из требований сведения о наличии трудовых отношений с работниками, соответствующими квалификационным требованиям к медицинским работникам, в то время как сотрудники, в отношении которых произошла спорная ситуация, с Обществом в каких-либо трудовых отношениях не состояли, а осуществляли свою медицинскую деятельность в другой организации. Это обстоятельство исключает возможность получения Обществом лицензии, так как отсутствие трудовых договоров с квалифицированными работниками — обязательное условие для выполнения заявленных работ (услуг).

Поскольку при рассмотрении дела в Арбитражном суде Ростовской области Обществом не было предоставлено суду никаких письменных доказательств, подтверждающих факт наличия трудовых отношений с работниками,

и сведений о том, как организованы рабочие места этих сотрудников, суд пришел к выводу, что продолжение данной клиникой лицензируемой деятельности без соблюдения обязательных требований представляет угрозу интересам, жизни и здоровью граждан, так как по своей сути имеет пренебрежительные отношение к исполнению законодательства о медицинской и лицензируемой деятельности.

Отметим, что при принятии такого решения орган правосудия исходил из того, что факт нарушения сам по себе не может служить безусловным основанием для аннулирования вышеуказанного документа, поэтому оценены в совокупности существенность данного нарушения и довод о его малозначительности.

Аннулирование лицензии, по нашему мнению, в этом случае каким-либо наказанием не является, а служит предупредительной мерой, которая связана со специфической деятельностью, затрагивающей в ряде случаев конституционные права и свободы граждан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из этой ситуации и анализа иной практики напрашивается вывод, что соблюдение данного пункта Положения от 01.06.2021 № 852¹³ достаточно проблематично для медицинских организаций, претендующих на право получения лицензий. Во-первых, с момента подачи документов на выдачу лицензии проходит продолжительное время, в течение которого организация не имеет право осуществлять свою деятельность, при этом, согласно трудовым договорам, заработная плата работникам должна выплачиваться своевременно в сроки, установленные внутренними локальными актами и законодательством Российской Федерации [12]. В связи с чем не осуществляющая деятельность медицинская организация в период простоя несет финансовые убытки, не извлекая при этом прибыль. Причем продолжительность этого периода иногда в связи с направлением в лицензирующий орган неполного пакета документов, необходимого для получения лицензии, может иметь длительный срок, поскольку он исчисляется заново с момента предоставления недостающего документа [13].

Во-вторых, медицинские работники оплату за труд в том объеме, который возможен при фактическом осуществлении своей трудовой деятельности (премии, стимулирующие выплаты), недополучают.

В-третьих, заключение трудового договора с работниками, которые фактически приступят к своей деятельности через продолжительное время, в случае отказа лицензирующего органа в выдаче лицензии создает существенные риски для работодателя, поскольку трудовое законодательство, в частности ст. 83 ТК РФ, регулирующая правоотношения при расторжении трудового договора по инициативе работодателя, не устанавливает

¹² https://sudact.ru/arbitral/doc/W3C95wXFFHgZ/?arbitral-txt=&arbitral-case_doc=%D0%9053-18443%2F22&arbitral-lawchunkinfo=&arbitral-date_from=&arbitral-date_to=&arbitral-region=&arbitral-court=%D0%90%D0%A1+%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9+%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8&arbitral-judge=&_=169754733283 (дата обращения: 16.10.2023).

¹³ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/.

в качестве основания для расторжения отказ в лицензировании. Таким образом, соискатель лицензии несет риски, поскольку такой договор может быть расторгнут только по соглашению сторон [14].

Выходом из сложившейся ситуации можно стать предложением сотрудникам уйти в отпуск без сохранения заработной платы. Такая ситуация урегулирует вопрос убытков работодателя в этот период [15].

Разрешение этой ситуации возможно только на законодательном уровне путем внесения изменений в действующее законодательство о лицензировании. Необходимо п. «в» ч. 5 Постановления Правительства Российской Федерации от 01.06.2021 № 852¹⁴ изложить в следующей редакции: «Наличие у соискателя лицензии соглашений о намерении работников, имеющих образование, предусмотренное квалификационными требованиями к медицинским и фармацевтическим работникам, и пройденной аккредитации специалиста или сертификата специалиста по специальности, необходимой для выполнения заявленных соискателем лицензии работ (услуг), осуществлять трудовую деятельность в медицинской организации. Обязательным приложением к такому соглашению является выписка из Федерального реестра медицинских работников (ФРМР)».

Предлагаемое соглашение представляет собой документ, закрепляющий желание сторон заключить в последующем трудовой договор в соответствии с ТК РФ. Выписка из ФРМР должна включать в себя сведения об образовании, опыте работы и уровне квалификации потенциального кандидата, а также о наличии у него допуска к медицинской деятельности по требуемой специальности.

Таким образом, выписка из ФРМР позволяет лицензирующему органу оценить соответствие медицинских работников, с которыми планируется заключение трудовых договоров в последующем, предъявляемым законом требованиям. Соглашение о намерениях будет свидетельствовать о том, что работник и работодатель готовы заключить трудовой договор с момента получения последним лицензии. Данная альтернатива трудовому

договору на этапе получения лицензии вполне оправдана, поскольку территориальные органы Росздравнадзора РФ имеют возможность проверить сведения из ФРМР и удостовериться в соответствии работников, с которыми предполагается заключение трудовых договоров, предъявляемым требованиям.

Далее отметим, что соглашение о намерениях предусмотрено п. 2 ст. 421 ГК РФ¹⁵ и его юридическая сила будет зависеть от содержания. Стороны по своему усмотрению могут включить в него конкретные обязательства по заключению трудового договора и его условия, что в последующем потребует от них исполнить эти договоренности¹⁶.

Соглашение о намерениях защищает как работодателя, так и работника, поскольку при возникновении спора при исполнении трудового договора такое соглашение может быть использовано судом при толковании самого трудового договора и суд вправе обратиться к нему для установления действительной общей воли сторон (ч. 2 ст. 431 ГК РФ) [16].

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что предлагаемые изменения в действующую нормативно-правовую базу по вопросам лицензирования позволят, на наш взгляд, оптимизировать процедуру лицензирования с точки зрения защиты работодателя в трудовых правоотношениях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев Д.С. Актуальные вопросы правового регулирования лицензионных требований в сфере медицинской деятельности // Вопросы российского и международного права. 2022. Т. 12, № 3А. С. 222–231. EDN: DAPWMI doi: 10.34670/AR.2022.74.53.026
2. Сулимин В.В. Особенности лицензирования медицинской деятельности в разрезе предпринимательского права // Вестник Академии знаний. 2023. № 2 (55). С. 238–242. EDN: CEVYXE
3. Березин И.Г. Актуальные вопросы лицензирования деятельности медицинских организаций // Матрица научного познания. 2022. № 2-2. С. 53–60. EDN: COYPKE
4. Шмидт С.М. Процесс лицензирования медицинской деятельности в российской Федерации // Крымский Академический вестник. 2021. № 18. С. 197–200. EDN: NQXOOM
5. Шеметова О.Ю. К вопросу о проблемах лицензирования медицинской деятельности. В сб.: Современные проблемы юридической науки. Материалы XV Международной научно-практической конференции молодых исследователей. Часть 1. Май 18, 2019, Челябинск. 2019. С. 292–294. EDN: IDKQNR

¹⁴ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/.

¹⁵ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142/

¹⁶ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142/1cd43e51fbd4129343b325971a466ec5cd32a425/

6. Оганян С.В. Вариативное лицензирование деятельности медицинских специалистов // Главный врач Юга России. 2022. № 1 (82). С. 61–66. EDN: YHHSSL
7. Лoshкарев А.В., Гусарова Е.А. Процесс лицензирования медицинской деятельности в Российской Федерации // Евразийский союз ученых. 2019. № 4-8 (61). С. 20–21. EDN: SPIRSP
8. Сирин С.А. Правовые аспекты лицензирования деятельности медицинских организаций. В сб.: Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (1919–2019). Т. 1. Ноябрь 18, 2019, Иркутск. 2019. С. 327–331. EDN: NTSCJP
9. Остапюк В.Г., Тарасов С.А. Порядок процедуры лицензирования медицинской деятельности и его субъекты // Инновации. Наука. Образование. 2020. № 24. С. 622–629. EDN: MWTCCC
10. Алима Г., Дондогма Д., Оюунго Б., Сумберзул Н. Анализ результатов экзаменов на лицензирование профессиональной врачебной деятельности выпускников медицинских институтов Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. Т. 156, № 1. С. 62–67. EDN: WCRBKV doi: 10.34673/ismu.2019.68.35.014

REFERENCES

1. Nikolaev DS. Current issues of legal regulation of licensing requirements in the field of medical activities. *Matters of Russian and International Law*. 2022;12(3A):222–231. (In Russ.) EDN: DAPWMI doi: 10.34670/AR.2022.74.53.026
2. Sulimin VV. Features of licensing of medical activities in the terms of business law. *Vestnik Akademii znaniy*. 2023;(2(55)): 238–242. (In Russ.) EDN: CEVYXE
3. Berezin IG. Current issues of licensing the activities of medical organizations. *Matrica nauchnogo poznaniya*. 2022;(2-2):53–60. (In Russ.) EDN: COYPKE
4. Shmidt SM. The process of licensing medical activities in the Russian Federation. *The Crimean Scientific Bulletin*. 2021;(18): 197–200. (In Russ.) EDN: NQXOOM
5. Shemetova OYu. On the issue of licensing medical activities. In: *Modern problems of legal science*. Materials of the XV International Scientific and Practical Conference of Young Researchers. Part 1. 2019 May 18, Chelyabinsk. 2019:292–294. (In Russ.) EDN: IDKQNR
6. Oganyan SV. Variable licensing of the work of healthcare professionals. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2022;(1(82)):61–66. (In Russ.) EDN: YHHSSL
7. Loshkarev AV., Gusarova EA. The process of licensing medical activities in the Russian Federation. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(4-8(61)):20–21. (In Russ.) EDN: SPIRSP
8. Sirin SA. Legal aspects of licensing the activities of medical organizations. In: *Current issues of public health and healthcare at the level of a constituent entity of the Russian Federation*. Materials of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of Irkutsk State Medical University (1919–2019). Vol. 1. 2019 November 18, Irkutsk. 2019:327–331. (In Russ.) EDN: NTSCJP
9. Ostapyuk VG., Tarasov SA. The procedure for licensing medical activities and its subjects. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie*. 2020;(24):622–629. (In Russ.) EDN: MWTCCC
10. Alimaa G., Dondogmaa D., Oyungoo B., Sumberzul N. Analysis of medical licensing examinations results from medical university's graduates of Mongolia. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2019;156(1):62–67. (In Russ.) EDN: WCRBKV doi: 10.34673/ismu.2019.68.35.014
11. Shukurova NA. Legal aspects of licensing of activities to provide medical services. *Pravovaya zhizn'*. 2022;(3(39)):143–148. (In Russ.) EDN: IFBIOP
12. Piven DV., Kitsul IS., Ivanov IV. The new regulation on licensing of medical activities: what should the heads of medical organizations pay attention to. *Manager of Health Care*. 2021;(7):4–10. (In Russ.) EDN: YIQQFS doi: 10.21045/1811-0185-2021-7-4-10
13. Zhukova NA., Vorob'eva VI. Problems of legal regulation of licensing of medical activity. *Science Almanac*. 2020;(1-2(63)): 144–148. (In Russ.) EDN: IMVVCF
14. Kuchеров IV. Licensing of medical activities in the republic of Crimea. *Education and science in Russia and abroad*. 2022;(2 (90)):24–29. (In Russ.) EDN: ZTCWJY
15. Grankina KI, Korin' AV. On the issue of licensing activities for the production of forensic medical examinations. In: *Theory and practice of forensic examination in modern conditions*. Materials of the VII International Scientific and Practical Conference; 2019 January 17–18, Moscow. 2019:598–602. (In Russ.) EDN: YNNUSI
16. Zakharchukina E. Changes in licensing of pharmaceutical activities for medical organizations and their separate divisions. *Upravlenie kachestvom v zdravookhraneni*. 2021;(4):7–16. (In Russ.) EDN: HBXDNU

ОБ АВТОРАХ

***Валерия Витальевна Коленова;** адрес: 344022,
Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;
e-mail: kolenova_vv@rostgmu.ru

Юлия Леонидовна Шепелева, канд. политич. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3180-6205; eLibrary SPIN: 3641-7680;
e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Valeriya V. Kolenova;**
address: 29, Nakhichevansky alleyway, Rostov-on-Don, 344022,
Russia; e-mail: kolenova_vv@rostgmu.ru

Yuuliya L. Shepeleva, MD, Cand. Sci. (Political), associate professor;
ORCID: 0000-0002-3180-6205; eLibrary SPIN: 3641-7680;
e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru