



JOURNAL

of SIBERIAN

MEDICAL

SCIENCES

4

2020

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 4 (2020)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Маринкин И.О., проф. (Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., проф. (Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., проф. (Россия)
Савченко С.В., проф. (Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Максимова Е.А. (Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Афтанас Л.И., акад. РАН (Россия)
Вагенленер Ф., проф. (Германия)
Власов В.В., акад. РАН (Россия)
Воевода М.И., акад. РАН (Россия)
Громб С., проф. (Франция)
Дорофеев С.Б., канд. мед. наук (Россия)
Дыгай А.М., акад. РАН (Россия)
Жданов В.В., проф. (Россия)
Мюир Х.А., проф. (США)
Нильсон П.М., проф. (Швеция)
Ружичка Т., проф. (Германия)
Семенов В.М., проф. (Беларусь)
Федерико М., проф. (Италия)
Черных Е.Р., акад. РАН (Россия)
Шайдаров М.З., проф., чл.-кор. НАН РК
(Казахстан)
Шкурупий В.А., акад. РАН (Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Битгер И., проф. (Венгрия)
Бьерклунд Йохансен Т.Е., проф. (Норвегия)
Галицкий Ф.А., проф. (Казахстан)
Генералов И.И., проф. (Беларусь)
Зонова Е.В., проф. (Россия)
Карабинцева Н.О., проф. (Россия)
Климонтон В.В., проф. (Россия)
Ковынев И.Б., проф. (Россия)
Кондюрина Е.Г., проф. (Россия)
Кохно В.Н., проф. (Россия)
Краснов В.А., проф. (Россия)

CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL

Marinkin I.O., Prof. (Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., Prof. (Russia)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Kuznetsova V.G., Prof. (Russia)
Savchenko S.V., Prof. (Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Maksimova E.A. (Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aftanas L.I., Academician of RAS (Russia)
Wagenlehner F., Prof. (Germany)
Vlasov V.V., Academician of RAS (Russia)
Voevoda M.I., Academician of RAS (Russia)
Gromb S., Prof. (France)
Dorofeev S.B., Cand. Sci. (Med.) (Russia)
Dygay A.M., Academician of RAS (Russia)
Zhdanov V.V., Prof. (Russia)
Muir H.A., Prof. (USA)
Nilsson P.M., Prof. (Sweden)
Ruzicka T., Prof. (Germany)
Semenov V.M., Prof. (Belarus)
Federico M., Prof. (Italy)
Chernykh E.R., Academician of RAS (Russia)
Shaydarov M.Z., Prof., Corresponding Member of NAS RK
(Kazakhstan)
Shkurupiy V.A., Academician of RAS (Russia)

EDITORIAL BOARD

Bitter I., Prof. (Hungary)
Bjerklund Johansen T.E., Prof. (Norway)
Galitsky F.A., Prof. (Kazakhstan)
Generalov I.I., Prof. (Belarus)
Zonova E.V., Prof. (Russia)
Karabinceva N.O., Prof. (Russia)
Klimontov V.V., Prof. (Russia)
Kovynev I.B., Prof. (Russia)
Kondyurina E.G., Prof. (Russia)
Kohno V.N., Prof. (Russia)
Krasnov V.A., Prof. (Russia)

Кривцова Л.А., проф. (Россия)
Кульчавеня Е.В., проф. (Россия)
Логвинов С.В., проф. (Россия)
Мадонов П.Г., проф. (Россия)
Надеев А.П., проф. (Россия)
Новоселов В.П., проф. (Россия)
Овчинников А.А., проф. (Россия)
Осипенко М.Ф., проф. (Россия)
Петрек М., проф. (Чехия)
Потеряева Е.Л., проф. (Россия)
Соколова Т.М., проф. (Россия)
Хрянин А.А., проф. (Россия)
Чернов М.Ф., проф. (Япония)
Черных В.В., проф. (Россия)
Чикинев Ю.В., проф. (Россия)
Шпагина Л.А., проф. (Россия)
Яхонтов Д.А., проф. (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: http://jsms.ngmu.ru

Krivtsova L.A., Prof. (Russia)
Kulchavenya E.V., Prof. (Russia)
Logvinov S.V., Prof. (Russia)
Madonov P.G., Prof. (Russia)
Nadeev A.P., Prof. (Russia)
Novoselov V.P., Prof. (Russia)
Ovchinnikov A.A., Prof. (Russia)
Osipenko M.F., Prof. (Russia)
Petrek M., Prof. (Czechia)
Poteryaeva E.L., Prof. (Russia)
Sokolova T.M., Prof. (Russia)
Hryanin A.A., Prof. (Russia)
Chernov M.F., Prof. (Japan)
Chernykh V.V., Prof. (Russia)
Chikinev Yu.V., Prof. (Russia)
Shpagina L.A., Prof. (Russia)
Yahontov D.A., Prof. (Russia)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: http://jsms.ngmu.ru



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинико-лабораторная характеристика клещевых риккетсиозов в Новосибирской области**
Филимонова Е.С., Краснова Е.И., Иголкина Я.П., Тикунова Н.В., Бурмистрова Т.Г., Кузнецова В.Г.
- Влияние реабилитационных тренировок в роботизированном экзоскелете на качество жизни пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой**
Гвоздарева М.А., Ильясова Е.С., Дроздов Г.О., Карева Н.П.
- Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата**
Визер А.А., Ивановская Е.А.
- Применение аскорбата лития у лиц среднего возраста с когнитивной дисфункцией**
Янко Е.В., Пепеляев Е.Г., Ведмедь Г.Н., Семенов В.А.
- Клинико-динамические особенности течения биполярного аффективного расстройства, коморбидного с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов**
Климова И.Ю., Овчинников А.А., Карпушкин А.М.
- Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями**
Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я.
- Экспериментальное изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему**
Королев М.А., Мадонов П.Г., Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Шурылыгина А.В., Летыгин А.Ю., Чурин А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П.
- Анализ лекарственного обеспечения населения сельских поселений Новосибирской области**
Джупаров А.С., Джупарова И.А.
- Применение цефалоспоринов в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан**
Савченкова Л.В., Саидова М.Н., Пулотзода И.П.
- Характер и динамика изменений в фасеточных суставах при различной степени дегенерации межпозвоночных дисков**
Конеv В.П., Кривошеин А.Е., Колесов С.В., Московский С.Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области**
Надеев А.П., Алексеев А.Ю., Морозов Д.В., Травин М.А., Мельников В.М., Кузнецов А.В.

ORIGINAL RESEARCHES

- 4 Clinical and laboratory manifestations of tick-borne rickettsioses in the Novosibirsk Region**
Filimonova E.S., Krasnova E.I., Igolkina Ya.P., Tikunova N.V., Burmistrova T.G., Kuznetsova V.G.
- 17 Effects of rehabilitation training in robotic exoskeleton on the quality of life of patients with spinal cord injury**
Gvozdareva M.A., Ilyasova E.S., Drozdov G.O., Kareva N.P.
- 30 The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate**
Vizer A.A., Ivanovskaya E.A.
- 38 Use of lithium ascorbate in middle-aged individuals with cognitive dysfunction**
Yanko E.V., Pepelyaev E.G., Vedmed G.N., Semenov V.A.
- 46 Clinical and dynamic features of the course of bipolar affective disorder comorbid with cannabinoid addiction syndrome**
Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A., Karpushkin A.M.
- 52 Assessment of quality of life in patients with hypertension comorbid with chronic cerebrovascular diseases**
Sevost'yanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya.
- 63 Experimental study of the toxic effect of a drug based on lithium citrate on cardiovascular and central nervous system**
Korolev M.A., Madonov P.G., Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Shurlygina A.V., Letyagin A.Yu., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P.
- 74 Analysis of Novosibirsk Region rural settlements population drug provision**
Dzhuparov A.S., Dzhuparova I.A.
- 82 Use of cephalosporins in a multifield hospital of the Republic of Tajikistan**
Savchenkova L.V., Saidova M.N., Pulotzoda I.P.
- 90 The nature and dynamics of the facet joints changes in varying grades of intervertebral disc degeneration**
Konev V.P., Krivoshein A.E., Kolesov S.V., Moscovsky S.N.

CLINICAL CASE

- 99 Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region**
Nadeev A.P., Alekseev A.Yu., Morozov D.V., Travin M.A., Melnikov V.M., Kuznetsov A.V.

Клинико-лабораторная характеристика клещевых риккетсиозов в Новосибирской области

Филимонова Е.С.¹, Краснова Е.И.¹, Иголкина Я.П.², Тикунова Н.В.², Бурмистрова Т.Г.³, Кузнецова В.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск)

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Clinical and laboratory manifestations of tick-borne rickettsioses in the Novosibirsk Region

Filimonova E.S.¹, Krasnova E.I.¹, Igolkina Ya.P.², Tikunova N.V.², Burmistrova T.G.³, Kuznetsova V.G.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk)

³City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Ц е л ь . Определение клинико-лабораторных особенностей клещевых риккетсиозов, в частности риккетсиозов, вызванных *Rickettsia (R.) raoultii* и *R. sibirica*, у взрослых жителей Новосибирской области.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В период с апреля по сентябрь 2016–2017 гг. обследованы 665 чел., госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» и имеющих в анамнезе присасывание или напозание клеща или эпизод выезда в лесную зону с последующим появлением лихорадки с температурой от 37 °С и выше. Образцы крови, спинномозговой жидкости и соскоба кожи с места присасывания клеща брали от пациентов в первые 1–2 дня после госпитализации и перед началом антибактериальной терапии. Всем пациентам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование на догоспитальном этапе и в стационаре. ДНК риккетсий выявляли методом двухраундовой ПЦР с последующим секвенированием ПЦР-фрагментов.

Р е з у л ь т а т ы . ДНК риккетсий обнаружена в клинических образцах у 37 пациентов (5.6 % от числа всех обследованных): у 14 пациентов — ДНК *R. sibirica*, у 15 — *R. raoultii*, у одного — ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», у 7 пациентов — ДНК других видов и геновариантов риккетсий из группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). Симптомы болезни, вызванной *R. raoultii*, отличались от симптомов сибирского клещевого тифа (СКТ). Только у двух из 15 больных (13.3 %), в образцах которых выявлялась ДНК *R. raoultii*, выявлен первичный аффект с регионарным лимфаденитом и сыпью, в то время как у пациентов с СКТ — у 11 из 14 (75.8 %). У всех пациентов с *R. raoultii* отмечены астенический синдром, у двух третей — головная боль и фебрилитет, у каждого третьего — фебрилитет до 39 °С. Редко отмечались артралгии и миалгии, характерные для СКТ. Явления менингизма отмечены у 7 пациентов с *R. raoultii* и у 4 пациентов с *R. sibirica*, причем у 5 пациентов ДНК риккетсий обнаружена в спинномозговой жидкости — у 4 больных ДНК *R. raoultii* и у одного — ДНК *R. sibirica*. Длительность лихорадочного периода в условиях проведения антибактериальной терапии составила в среднем 5 дней.

З а к л ю ч е н и е . Риккетсиозы, вызванные *R. raoultii*, не имеют патогномичных специфических признаков, хотя иногда выявляются симптомы, которые позволяют предположить диагноз, такие как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и первичный аффект.

Ключевые слова: риккетсии, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia sibirica*, «*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*», Новосибирская область, клинические проявления, лабораторная диагностика.

Поступила 24.08.2020
Принята 10.09.2020

Автор, ответственный за переписку
Филимонова Евгения Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: ev.smirnova@mail.ru

Received 24.08.2020
Accepted 10.09.2020

Corresponding author
Filimonova Evgeniya Sergeevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ev.smirnova@mail.ru

ABSTRACT

A i m . Determination of clinical and laboratory features of tick-borne rickettsioses, in particular caused by *Rickettsia (R.) raoultii* and *R. sibirica*, in adult residents of the Novosibirsk Region.

M a t e r i a l s a n d M e t h o d s . In the period from April to September 2016–2017 a total of 665 patients, who were examined on admission to the Novosibirsk Infectious Clinical Hospital No. 1 and had a history of tick attack, or crawling, or an episode of visiting the forest zone with the subsequent rise of body temperature to 37°C and above. Samples of blood, cerebrospinal fluid and skin scrapings from the tick's bite site were taken from patients in the first 1–2 days after hospitalization and before the antibacterial therapy start. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination at the prehospital and hospital stages. The rickettsial DNA was detected by a nested PCR method followed by sequencing of the PCR fragments.

R e s u l t s . The rickettsial DNA was found in clinical specimens of 37 patients (5.6% of all examined patients): in 14 patients — the DNA of *R. sibirica*, in 15 — *R. raoultii*, in one patient — *Candidatus R. tarasevichiae*, in 7 patients — the DNA of another rickettsia species and genovariants of the spotted fever group (SFG). The symptoms of *R. raoultii* disease were different from those of Siberian tick-borne typhus (STT). Only two of 15 patients (13.3%), in whose samples the DNA of *R. raoultii* was detected, had an eschar with regional lymphadenitis and rash, while in patients with STT — in 11 of 14 (75.8%). All patients with *R. raoultii* had asthenic syndrome, two-thirds — headache and febrile fever, and one-third — febrile fever up to 39°C. Arthralgia and myalgia characteristics of STT were rarely noted. The meningism phenomena were observed in 7 patients with *R. raoultii* and in 4 patients with *R. sibirica*, and in 5 patients the rickettsial DNA was found in cerebrospinal fluid — in 4 patients with the DNA of *R. raoultii* and in one — with that of *R. sibirica*. The duration of the febrile period under conditions of antibacterial therapy was 5 days on average.

C o n c l u s i o n . Rickettsioses caused by *R. raoultii* do not have specific pathognomonic features, though sometimes such symptoms as fever, rash, lymphadenopathy, and eschar may suggest a presumptive diagnosis.

Keywords: rickettsia, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia sibirica*, *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*, Novosibirsk Region, clinical manifestations, laboratory diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Риккетсиозы — распространенная группа заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка Rickettsiales, семейства Rickettsiaceae, рода *Rickettsia (R.)*. Возбудители данного вида заболеваний представляют собой грамотрицательные бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами [1, 2]. За последние десятилетия проведено множество экологических и эпидемиологических исследований риккетсиозов по всему миру, описано множество новых видов риккетсий, в том числе вызывающих широкий спектр болезней человека [1, 3–9]. Представители рода *Rickettsia* подразделяются на группу сыпного тифа (СТ), группу клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), группу *R. canadensis* и группу *R. bellii* [4, 10]. В группу риккетсий КПЛ входят более 25 видов, многие из них вызывают заболевания человека [4].

До недавнего времени считалось, что на территории Западной Сибири единственным распространенным клещевым риккетсиозом из группы КПЛ является сибирский клещевой тиф (СКТ), вызываемый *R. sibirica*. Недавно описан случай риккетсиоза, вызванного *R. heilongjiangensis* в Алтайском Крае [11]. Кроме того, в клещах выявлены другие виды патогенных риккетсий. Установлено, что в азиатской части России в клещах рода *Dermacentor* широко распространены *R. raoultii*, впервые описанные в 1999 г. и входящие в группу

INTRODUCTION

Rickettsioses comprise an extensive group of human and animal diseases caused by representatives of the order Rickettsiales, family Rickettsiaceae, genus *Rickettsia (R.)*. The causative agents of this type of diseases are gram-negative bacteria which are obligate intracellular parasites [1, 2]. Over the past decades, many environmental and epidemiological studies of rickettsioses have been carried out around the world, and many new types of rickettsiae have been described including those causing a wide range of human diseases [1, 3–9]. Representatives of the genus *Rickettsia* are subdivided into the typhus (T) group, tick-borne spotted fever (TSF) group, the *R. canadensis* group, and the *R. bellii* group [4, 10]. The TSF group includes more than 25 species, many of which cause human diseases [4].

Until recently, it was believed that in Western Siberia, the only common tick-borne rickettsiosis from the TSF group is Siberian tick-borne typhus (STT) caused by *R. sibirica*. Recently, a case of rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis* in the Altai Territory has been described [11]. In addition, other types of pathogenic rickettsiae were found in ticks. It has been established that in the Asian part of Russia in *Dermacentor* genus ticks the *R. raoultii*, first described in 1999 and included in the TSF group, are widely spread [12]. This pathogen was initially found in the ticks *Dermacentor nuttalli*

КПЛ [12]. Данный патоген изначально найден в клещах *Dermacentor nuttalli* и *Rhipicephalus pumilio* в Сибири и Астраханской области, позднее выявлен во многих странах, преимущественно в клещах рода *Dermacentor* [4, 12, 13].

В настоящее время выявлено и описано порядка нескольких десятков доказанных случаев заболевания, вызванного *R. raoultii* [6, 14, 15]. Так, в Китае ДНК *R. raoultii* обнаружена в клинических образцах от пациентов, госпитализированных после присасывания клещей [14, 15]. Кроме того, возможная роль *R. raoultii* как этиологического агента клещевых риккетсиозов показана в ряде работ европейских и российских ученых, например, в крови пациентов в Восточной Германии, Польше, Франции и России выявлены антитела к антигенам *R. raoultii* [16–19]. В исследованиях, проведенных во Франции, Испании, Венгрии, Турции и России, ДНК *R. raoultii* обнаружена в клещах, снятых с пациентов с синдромом TIBOLA [13, 16, 19–21].

Первые случаи выявления ДНК *R. raoultii* у пациентов в Новосибирской области (НСО) описаны в 2016 г. [22]. Тем не менее особенности клинических проявлений риккетсиозов, вызванных *R. raoultii*, у пациентов в Западно-Сибирском регионе мало изучены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинико-лабораторных особенностей клещевых риккетсиозов, в том числе риккетсиоза, вызванного *R. raoultii*, у взрослых жителей Новосибирской области и генетическая характеристика выявленных изолятов риккетсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии отбора: наличие в анамнезе присасывания или напоззания клеща и/или эпизода выезда в лесную зону с последующим появлением лихорадки от 37,0 °C и выше и добровольное согласие пациента. В период с апреля по сентябрь 2016–2017 гг. обследованы 665 чел., госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Оценивали клинические симптомы на догоспитальном этапе и в стационаре, на фоне проводимой антибактериальной терапии (доксциклин перорально 100 мг в сутки или цефтриаксон 2 г в сутки внутримышечно в течение 5–10 дней). Исследование гемограммы проводили с помощью анализатора «Гемалайт» (Dixion, Россия), биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ) — с использованием анализатора LABIO 300 (Mindray, КНР).

and *Rhipicephalus pumilio* in Siberia and the Astrakhan Region; later it was found in many countries, and mainly in ticks of the *Dermacentor* genus [4, 12, 13].

Currently, about several tens of proven cases of the disease caused by *R. raoultii* have been identified and described [6, 14, 15]. Thus, in China, the *R. raoultii* DNA was found in clinical samples from patients hospitalized after tick attack [14, 15]. In addition, the possible role of *R. raoultii* as an etiological agent of tick-borne rickettsioses has been shown in a number of works by European and Russian scientists, for example, antibodies to *R. raoultii* antigens were found in the blood of patients in East Germany, Poland, France, and Russia [16–19]. In studies conducted in France, Spain, Hungary, Turkey, and Russia the *R. raoultii* DNA was found in ticks taken from patients with TIBOLA syndrome [13, 16, 19–21].

The first cases of the *R. raoultii* DNA detection in patients in the Novosibirsk Region were described in 2016 [22]. Nevertheless, the characteristic clinical manifestations of rickettsioses caused by *R. raoultii* in patients in the West Siberian Region are poorly understood.

AIM OF THE RESEARCH

Determination of clinical and laboratory manifestation of tick-borne rickettsioses, including rickettsiosis caused by *R. raoultii*, in adult residents of the Novosibirsk Region, and genetic characteristics of the identified rickettsia isolates.

MATERIALS AND METHODS

Selection criteria: a history of tick attack or crawling, and/or an episode of visiting the forest zone followed by the fever of 37.0°C and above, and the patient's voluntary consent. In the period from April to September 2016–2017, 665 individuals hospitalized to Novosibirsk Infectious Clinical Hospital No. 1 were examined.

All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. The assessment of clinical symptoms was performed at the prehospital and hospital stages, along with the antibacterial therapy (doxycycline orally 100 mg per day, or ceftriaxone 2 g per day in IM injections for 5–10 days). The hemogram was assessed using the Hemalite analyzer (Dixion, Russia), the biochemical blood test (ALT, AST) was performed using the LABIO 300 analyzer (Mindray, China).

The presence of rickettsial DNA was determined by PCR method using genus-specific primers, fol-

Методом ПЦР с использованием родоспецифичных праймеров определяли наличие ДНК риккетсий с последующим секвенированием полученных ПЦР-фрагментов. Образцы крови, спинномозговой жидкости и соскоба кожи с места присасывания клеща брали в первые 1–2 дня после госпитализации больных и перед началом антибактериальной терапии. От каждого пациента (273 — в 2016 г., 392 — в 2017 г.) получено по 5 мл крови с использованием пробирок Vacuette с ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия), от 141 больного (из них 44 — в 2016 г., 80 — в 2017 г.) — образцы спинномозговой жидкости (СМЖ) по 1–2 мл. Также у 18 чел. взят соскоб с места присасывания клеща, у одного пациента — с двух первичных аффектов.

Образцы крови (5 мл) центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин для получения четкой границы между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем плазму крови переносили в отдельную пробирку и центрифугировали при 12 000 об./мин в течение 10 мин. К полученным осадкам добавляли по 100 мкл лейкоцитарной фракции — белого слоя, находящегося между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем к полученным суспензиям добавляли по 200 мкл лизирующего буфера (4 М гуанидин тиоцианата; 0.1 М Трис-НСl pH 6.4; 0.045 М ЭДТА pH 8.0; 1.3% Тритон X-100), перемешивали и инкубировали при 65 °C в течение 10 мин.

Суммарную ДНК выделяли из 100 мкл ликвора и кожного биоптата с использованием наборов «Проба НК» согласно инструкции. Выявление ДНК риккетсий проводили методом двухраундовой ПЦР с использованием праймеров из области гена цитратсинтазы *gltA* с последующим секвенированием ПЦР-фрагментов. Для ряда положительных образцов определены нуклеотидные последовательности фрагментов генов 16S rRNA, *ompA* и *ompB*, как было описано ранее [23].

Статистическую обработку данных проводили, используя программы Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых параметрических показателей (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий устанавливали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни (U -критерий) и Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ДНК риккетсий обнаружена в клинических образцах у 37 чел. (5.6 % от числа всех обследуемых), из них положительных на риккетсии 29 образцов крови, 5 образцов СМЖ, 2 образца соско-

ловед by sequencing of the resulting PCR fragments. Samples of blood, cerebrospinal fluid and skin scrapings from the tick's bite site were taken in the first 1–2 days after hospitalization of patients and before antibacterial therapy start. From each patient (273 — in 2016, 392 — in 2017) the 5 ml blood sample was obtained using Vacuette tubes with EDTA (Greiner Bio-One, Austria); from each of 141 patients (44 of them — in 2016, 80 — in 2017) — the 1–2 ml sample of cerebrospinal fluid (CSF). Also in 18 individuals a skin scraping was taken from the tick's bite site, in one patient — from two eschars.

Blood samples (5 ml) were centrifuged at 2000 rpm for 10 min to obtain a distinct boundary between plasma and erythrocyte fraction of blood. Then the blood plasma was transferred to a separate tube and centrifuged at 12 000 rpm for 10 min. To the resulting precipitates, 100 μ l of leukocyte fraction — a white layer located between plasma and erythrocyte fraction of blood — was added. Then 200 μ l of lysis buffer (4 M guanidine thiocyanate; 0.1 M Tris-HCl pH 6.4; 0.045 M EDTA pH 8.0; 1.3% Triton X-100) were added to the obtained suspensions, then mixed and incubated at 65°C for 10 min.

Total DNA was isolated from 100 μ l of cerebrospinal fluid and skin biopsy using the PROBA NK kits according to the instructions. The rickettsial DNA was detected by nested PCR method using primers from the *gltA* citrate synthase gene, followed by sequencing of the PCR fragments. For a number of positive samples, the nucleotide sequences of 16S rRNA, *ompA*, and *ompB* gene fragments were determined, as described previously [23].

Statistical data processing was performed using Statistica 6.0 and Microsoft Office Excel programs in Windows XP operating environment. The proportions, mean values of the studied parametric indicators (M) and standard deviation (σ) were determined. The significance of differences was established using the nonparametric Mann-Whitney (U -test) and Pearson (χ^2) tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Rickettsial DNA was found in clinical samples from 37 individuals (5.6% of all subjects), of which positive for rickettsiae were 29 blood samples, 5 samples of CSF, 2 samples of skin scrapings, 1 sample of blood and CSF, and 1 sample of blood and skin scraping. Among them, the DNA of *R. sibirica* was found in 14 patients, of *R. raoultii* — in 15 patients, in one case — of *Candidatus R. tarasev-*

ба кожи, 1 образец крови и СМЖ и 1 образец крови и соскоба. Среди них ДНК *R. sibirica* обнаружена у 14 пациентов, ДНК *R. raoultii* — у 15 пациентов, в одном случае — ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», у 7 пациентов — ДНК других видов риккетсий из группы КПЛ.

У 5 чел. в СМЖ определялась ДНК *R. raoultii*, что составляет 4% от всех положительных по риккетсиям образцов, и у одного пациента в СМЖ выявлялась ДНК *R. sibirica*. При исследовании 19 образцов соскобов кожи из места первичного аффекта после укуса клеща ДНК различных видов риккетсий обнаружена у трех пациентов (*R. sibirica*, *R. raoultii* и «*Candidatus R. tarasevichiae*»).

Для дальнейших исследований, на основании типирования выявленных образцов риккетсий, пациентов разделили на две группы. В первую группу включены 15 пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. raoultii*, что составило 2.3 % от всех обследованных, или 40.5 % больных с положительными на риккетсиоз образцами. Во вторую группу вошли 14 пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, что составило 2.1 % от всех обследованных лиц, или 37.8 % больных с положительными на риккетсиоз образцами (табл. 1).

Среди больных двух групп было 11 женщин и 18 мужчин. Возраст пациентов в группах колебался от 18 до 89 лет (в среднем 48.8 ± 17.3 года). Половой состав в сравниваемых группах оказался одинаковым. В 1-й группе средний возраст пациентов составил 52.1 ± 4.8 года, во второй 48.3 ± 4.7 года.

Ретроспективный анализ показал, что в первую группу вошли пациенты после присасывания клещей или посещения эпидемиологически неблагополучных районов НСО, окрестностей Новосибирска и Горного Алтая (9, 4 и 2 пациента соответственно). Вторую группу составили пациенты только после присасывания клещей или посещения неблагополучных районов НСО и Горного Алтая (12 и 2 пациента соответственно).

Анализ сезонности риккетсиозов показал, что большинство больных с *R. raoultii* поступали в стационар в мае с последующим снижением выявленных случаев в июне и июле. Напротив, для риккетсиоза, вызванного *R. sibirica*, наблюдались два пика выявляемости — апрель и июнь, со снижением в мае. Госпитализация больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, продолжалась вплоть до сентября, в то время как с *R. raoultii* — только до июля включительно (рис. 1).

В группе пациентов с *R. raoultii* у 5 чел. факт присасывания клеща не установлен; у остальных длительность инкубационного периода варьировала от 1 до 23 дней, составив в среднем 10.9 ± 7.2

ичiae, in 7 patients — of other rickettsiae from the TSF group.

In 5 individuals the DNA of *R. raoultii* was determined in CSF, which is 4% of all rickettsia positive samples, and in one patient, the DNA of *R. sibirica* was detected in CSF. In the study of 19 samples of skin scrapings from the eschar after a tick bite, the DNA of various types of rickettsiae was found in three patients (*R. sibirica*, *R. raoultii* and *Candidatus R. tarasevichiae*).

For further research, based on typing of the identified rickettsia samples, the patients were divided into two groups. The first group included 15 patients with rickettsiosis caused by *R. raoultii*, which accounted for 2.3% of all examined, or 40.5% of patients with samples positive for rickettsiosis. The second group included 14 patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, which amounted to 2.1% of all examined individuals, or 37.8% of patients with samples positive for rickettsiosis (Table 1).

There were 11 women and 18 men among the patients of two groups. The age of the patients in these groups ranged from 18 to 89 years (48.8 ± 17.3 years on average). The gender composition of the compared groups was identical. In the 1st group, the average age of patients was 52.1 ± 4.8 years, in the second — 48.3 ± 4.7 years.

A retrospective analysis showed that the first group included patients after tick attack or visiting epidemiologically unfavorable areas of the Novosibirsk Region, surroundings of Novosibirsk and Gorny Altai (9, 4 and 2 patients respectively). The second group consisted of patients only after tick attack or visiting unfavorable areas of the Novosibirsk Region and Gorny Altai (12 and 2 patients respectively).

The analysis of the seasonality of rickettsioses showed that the majority of patients with *R. raoultii* were admitted to the hospital in May with a subsequent decrease in the number of cases in June and July. On the contrary, in rickettsiosis caused by *R. sibirica*, two peaks of detection were observed — April and June, with a decrease in May. Hospitalization of patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica* lasted until September, while those with *R. raoultii* — only until July (Fig. 1).

In 5 patients of the *R. raoultii* group the fact of tick attack was not established; in the rest the duration of the incubation period varied from 1 to 23 days, averaging 10.9 ± 7.2 days. It should be noted that 2 patients with *R. raoultii* had a short incubation period of the disease which lasted 1 day. In the group of

Таблица 1. Клинические показатели у больных риккетсиозами**Table 1.** Clinical parameters in patients with rickettsioses

Показатели / Parameters	1-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. raoultii</i>) 1 st group (patients with <i>R. raoultii</i> rickettsiosis) (n = 15)		2-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. sibirica</i>) 2 nd group (patients with <i>R. sibirica</i> rickettsiosis) (n = 14)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Инкубационный период / Incubation period:				
1–7 дней / 1–7 days	1	6.7	6	42.9
8 дней и более / 8 days and more	9	60.0	6	42.9
неизвестен* / unknown*	5	33.3	2	14.2
Лихорадка / Fever:				
высокая / high ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	5	33.3	11	78.6
умеренная / moderate ($38\text{--}38.9^{\circ}\text{C}$)	7	46.7	3	21.4
субфебрильная / low-grade ($37\text{--}37.9^{\circ}\text{C}$)	3	20.0	—	—
Инттоксикационный синдром Intoxication syndrome	15	100.0	14	100.0
Головная боль / Headache	13	86.7	14	100.0
Артралгии** / Arthralgia**	0	0.0	5	35.7
Миалгии / Myalgia	7	46.7	8	57.1
Слабость / Weakness	15	100.0	14	100.0
Первичный аффект** / Eschar**	3	20.0	10	75.8
Экзантема** / Exanthema**	2	13.3	11	71.4
Лимфаденопатия / Lymphadenopathy	4	26.7	7	50.0
Менингеальный синдром Meningeal syndrome	7	46.7	4	28.6
Лейкопения / Leukopenia	3	20.0	3	21.4
Тромбоцитопения** / Thrombocytopenia**	4	26.7	7	50.0

* Факт присасывания клеща отрицается.
The fact of tick attack is denied.

** Достоверность различий, $p < 0.05$.
Significance of differences, $p < 0.05$.

дня. Следует отметить, что у 2 больных с *R. raoultii* наблюдался короткий инкубационный период заболевания, который составил 1 сутки. В группе пациентов с *R. sibirica* продолжительность инкубационного периода составила от 2 до 13 дней, в среднем 7.6 ± 3.3 дня; 2 пациента факт присасывания клеща отрицали. Тем не менее продолжительность инкубационного периода в сравниваемых группах не отличалась ($p > 0.05$).

Заболевание у всех больных риккетсиозами начиналось остро с повышения температуры тела. Высокая температура тела ($>39^{\circ}\text{C}$) у больных второй группы регистрировалась чаще (в 78.6 % случаев), чем у больных первой группы (у 33.3 % больных) ($p < 0.05$) (см. табл. 1). В группе пациентов с *R. raoultii* лихорадочный синдром чаще представлен умеренной и субфебрильной температурой

patients with *R. sibirica*, the incubation period duration ranged from 2 to 13 days, on average 7.6 ± 3.3 days; 2 patients denied the fact of tick attack. Nevertheless, the duration of the incubation period did not differ in the compared groups ($p > 0.05$).

The disease in all patients with rickettsioses began acutely with an increase in body temperature. High fever ($>39^{\circ}\text{C}$) in patients of the second group was recorded more often (78.6% of cases) than in patients of the first group (33.3% of patients) ($p < 0.05$) (see Table 1). In the *R. raoultii* group the febrile syndrome is more often represented by moderate and low-grade fever (66.7%). The duration of the febrile period in the observed groups differed, and amounted to 3.9 ± 2.0 days in the first group and 5.6 ± 1.5 days in the second ($p < 0.05$). In both groups the in-

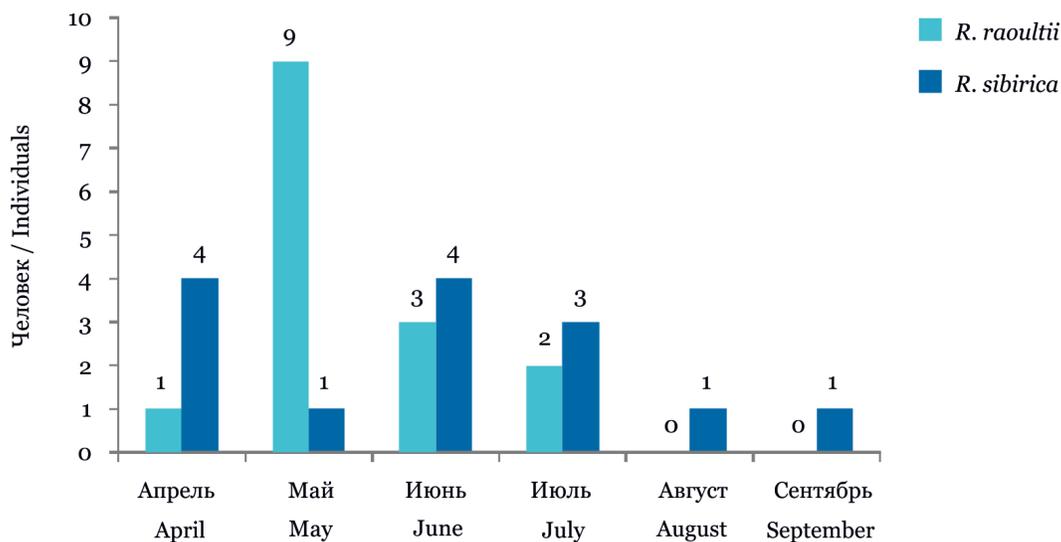


Рис. 1. Доля *R. raoultii* и *R. sibirica* по месяцам эпидемиологических сезонов 2016–2017 гг.
Fig. 1. Proportion of *R. raoultii* and *R. sibirica* by months of the 2016–2017 epidemic seasons

(66.7 %). Длительность лихорадочного периода в наблюдаемых группах отличалась и составляла 3.9 ± 2.0 сут в первой группе и 5.6 ± 1.5 сут — во второй ($p < 0.05$). Интоксикационный синдром наблюдался у всех без исключения больных в обеих группах, у большинства отмечались головная боль, слабость (см. табл. 1). У 3 пациентов пожилого возраста из 1-й группы с сопутствующей патологией (ИБС, стенокардия, сахарный диабет типа 2, субкомпенсированный) заболевание протекало в тяжелой форме, на фоне лихорадки максимально до $39.6\text{--}40^\circ\text{C}$, с проявлением от умеренной до сильной головной боли, тремором, заторможенностью и болями в шее при движении. В целом в группе пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. raoultii*, заболевание протекало в легкой, средней и тяжелой форме в 26.7, 53.3 и 20 % случаев соответственно. У больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, в основном отмечена средне-тяжелая форма заболевания (57.2 %), а легкая и тяжелая составляли по 21.4 % соответственно.

Артралгия отмечалась у 35.7 % больных 2-й группы, она оказалась не характерной для больных 1-й группы. Миалгия наблюдалась практически у каждого второго пациента в обеих группах. У лиц с риккетсиозом, вызванными *R. sibirica*, чаще обнаруживались первичный аффект и пятнисто-папулезная экзантема (71.4 и 75.8 % соответственно), в то время как у пациентов с *R. raoultii* экзантема отмечена в единичных случаях (13.3 %), первичный аффект — только у 20 % больных ($p < 0.05$). В обеих группах больных сыпь появлялась на 2–4-й день болезни, носила пятнисто-папулезный характер и имела типичную локализацию на туловище и конечностях.

toxication syndrome was observed in all patients without exception — most of them had headache and weakness (see Table 1). In 3 elderly patients from the group 1 with concomitant pathology (coronary heart disease, angina pectoris, type 2 diabetes mellitus, subcompensated), the disease proceeded in a severe form, and was accompanied by high fever up to $39.6\text{--}40^\circ\text{C}$ max., with the manifestations of moderate to severe headache, tremors, retardation and neck pain on movement. In general, in the group of patients with rickettsiosis caused by *R. raoultii*, the disease's course was mild, moderate and severe in 26.7, 53.3 and 20% of cases respectively. In patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, a moderate form of the disease was mainly noted (57.2%), mild and severe being 21.4% each.

Arthralgia was observed in 35.7% of patients of group 2; it was not typical for patients in group 1. Myalgia was observed in almost every second patient in both groups. In individuals with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, an eschar and maculopapular exanthema were more often found (71.4 and 75.8% respectively), while in patients with *R. raoultii*, exanthema was observed in isolated cases (13.3%), eschar was only in 20% of patients ($p < 0.05$). In both groups of patients, the rash appeared on the 2nd–4th day of illness, had a maculopapular character and typical localization on the trunk and extremities. In patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, in two cases a rash with a hemorrhagic component was noted, it persisted for a long time. In other patients, it disappeared completely by the end of the first week in both groups. Interestingly, the regional lymphadenitis was found in half of the patients with rickettsiosis

У пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, в двух случаях отмечена сыпь с геморрагическим компонентом, она долго сохранялась. У остальных больных она исчезала бесследно во всех группах к концу первой недели. Интересным является тот факт, что регионарный лимфаденит отмечен у половины наблюдавшихся больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, и только у каждого четвертого пациента с *R. raoultii*. Таким образом, при риккетсиозе, вызванном *R. raoultii*, основными клиническими признаками болезни являются умеренная или субфебрильная лихорадка и умеренно выраженный интоксикационный синдром. Входящие в основную триаду симптомов риккетсиоза, вызываемого *R. sibirica*, первичный аффект, регионарный лимфаденит и пятнисто-папулезная экзантема у пациентов 1-й группы встречаются редко.

У 46.7 % пациентов с *R. raoultii* и 28.4 % с *R. sibirica* на высоте лихорадки до 39 °C отмечались головная боль и менингеальный симптом в виде ригидности затылочных мышц; по результатам анализа СМЖ у всех больных воспалительных изменений в ликворе не обнаружено, т. е. отмечены явления менингизма. Интересным является тот факт, что ДНК *R. raoultii* обнаружена в СМЖ у 4 (26.7 %) пациентов с наличием синдрома менингизма, ДНК *R. sibirica* — в СМЖ лишь одного больного. Менингеальный синдром был кратковременным, развился на 2-е сутки заболевания на фоне лихорадки и проявлялся сильной головной болью и болями в шее при движении. Менингеальные симптомы регрессировали через сутки. Таким образом, имел место факт присутствия в ликворе микробных тел без явного воспаления мозговых оболочек. Такой феномен в инфектологии известен, например, в отношении менингококковой инфекции — при ее генерализованных формах менингококки могут присутствовать в ликворе без развития плеоцитоза, что, вероятно, связано с иммунными механизмами (нет ответа на клеточном уровне при попадании возбудителя в какую-либо ткань или орган, в данном случае в центральную нервную систему) [24].

В гемограмме у 80 % больных 1-й группы отмечали нормальное количество лейкоцитов, у 20 % больных — лейкопению, лейкоцитоз отсутствовал (табл. 2). Во 2-й группе данные показатели были сравнимы с таковыми в первой: 21.4 % больных с лейкопенией, у остальных нормальное содержание лейкоцитов. Уровень эритроцитов, гемоглобина находился в пределах нормальных значений. Тромбоцитопения отмечалась в группах пациентов с *R. raoultii* и *R. sibirica* в 26.7 и

caused by *R. sibirica*, and only in every fourth patient with *R. raoultii*. Thus, in rickettsiosis caused by *R. raoultii*, the main clinical signs of the disease are moderate or low-grade fever and a moderately expressed intoxication syndrome. The eschar, regional lymphadenitis and maculopapular exanthema being a part of the main triad of rickettsiosis' symptoms caused by *R. sibirica*, are rare in patients of the group 1.

In 46.7% of patients with *R. raoultii* and 28.4% with *R. sibirica*, the fever up to 39°C with a headache and a meningeal symptom in the form of a stiff neck were noted; according to the results of CSF analysis, no inflammatory changes in the cerebrospinal fluid were found in all patients, i.e., the phenomena of meningism were noted. It is of interest, that the *R. raoultii* DNA was found in CSF in 4 (26.7%) patients with meningism syndrome, and the *R. sibirica* DNA — in CSF of only one patient. Meningeal syndrome was short-term, developed on the 2nd day of the disease, accompanied the fever and manifested itself by a severe headache and neck pain on movement. Meningeal symptoms regressed within 24 hours. Thus, the fact of the microbial bodies' presence in the cerebrospinal fluid without obvious inflammation of the meninges have taken place. Such a phenomenon in infectology is known, for example, in relation to meningococcal infection — with its generalized forms, meningococci can be present in the cerebrospinal fluid without the development of pleocytosis, which is probably associated with immune mechanisms (no cell response to the pathogen entering any tissue or organ, in this case — the central nervous system) [24].

In 80% of patients of the 1st group the hemogram showed normal number of leukocytes, in 20% — leukopenia; leukocytosis was absent (Table 2). In the 2nd group, these indicators were comparable to those of the first one: 21.4% of patients had leukopenia, the rest — normal leukocyte count. The counts of erythrocytes, hemoglobin were within the normal range. Thrombocytopenia was observed in the *R. raoultii* and *R. sibirica* groups in 26.7 and 50% of cases respectively; platelet count indices did not differ significantly and amounted to 180.8 ± 71 and $155 \pm 60.6 \cdot 10^9/l$ respectively. An increase in ALT activity was found in patients of the *R. sibirica* group ($p < 0.05$) (see Table 2). The increase in ALT did not exceed a threefold value of the norm, the relief of the hepatitis symptom occurred by the beginning of the second week of the disease.

Antibacterial therapy was performed with ceftriaxone and doxycycline. The duration of treatment

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных риккетсиозами**Table 2.** Laboratory parameters in patients with rickettsioses

Показатели / Parameters	1-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. raoultii</i>) 1 st group (patients with <i>R. raoultii</i> rickettsiosis) (n = 15)	2-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. sibirica</i>) 2 nd group (patients with <i>R. sibirica</i> rickettsiosis) (n = 14)
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л Leukocytes, · 10 ⁹ /l	5.4 ± 1.3	5.8 ± 2.2
Эритроциты, · 10 ¹² /л Erythrocytes, · 10 ¹² /l	4.46 ± 0.5	4.6 ± 0.7
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	139.7 ± 14.5	134.5 ± 30
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	0.51 ± 0.8	0.58 ± 1.0
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %: палочкоядерные / stab сегментоядерные / segmented	2.0 ± 4.4 72.1 ± 12.0	4.6 ± 6.6 67.5 ± 13
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	17.7 ± 9	22.7 ± 14.5
Моноциты, % / Monocytes, %	6.7 ± 2.4	5.2 ± 3.0
Тромбоциты*, · 10 ⁹ /л Platelets*, · 10 ⁹ /l	180.8 ± 71	155.0 ± 60.6
АЛТ*, Ед./л ALT*, Unit/l	34.5 ± 32	104.8 ± 158
АСТ*, Ед./л AST*, Unit/l	33.3 ± 23	89.4 ± 129

* Достоверность различий, $p < 0.05$.
Significance of differences, $p < 0.05$.

50 % случаев соответственно; показатели уровня тромбоцитов достоверно не отличались и составили 180.8 ± 71 и $155 \pm 60.6 \cdot 10^9$ /л соответственно. Повышение активности АЛТ выявлено у больных группы *R. sibirica* ($p < 0.05$) (см. табл. 2). Увеличение АЛТ не превышало трехкратного значения нормы, купирование признака гепатита происходило к началу второй недели заболевания.

Антибактериальную терапию проводили цефтриаксоном и доксициклином. Длительность лечения составила в среднем 6.7 ± 2.0 и 6.6 ± 1.7 дня в группах 1 и 2 соответственно.

Помимо *R. sibirica* и *R. raoultii*, наблюдались единичные случаи выявления ДНК риккетсий других видов. Обследована больная 30 лет, которая поступила с жалобами на повышение температуры тела до 37.8 °С, озноб, слабость, разбитость. Инкубационный период от момента присасывания клеща до начала симптоматики составил 12 дней. Заболевание развивалось постепенно, через несколько дней после присасывания клеща под левой лопаткой появилась умеренно болезненная эритема диаметром 2.5 см. Она представляла собой розовое пятно на приподнятом основании, в центральной части пятна находилась геморрагическая корочка темно-коричневого цвета диаметром 3–4 мм. Дальнейшая эволюция эритемы проявлялась угасанием воспалительной окраски и уменьшением отека, завершаясь на восьмой день точечной поверхностной атрофией

averaged 6.7 ± 2.0 and 6.6 ± 1.7 days in the groups 1 and 2 respectively.

Apart from *R. sibirica* and *R. raoultii*, the isolated cases of other rickettsia species' DNA detection were observed. A 30-year-old female patient with complaints of fever up to 37.8 °C, chills, weakness, tiredness was examined on admission. The incubation period from the moment of tick attack to the onset of symptoms was 12 days. The disease developed gradually, a few days after the tick attack under the left shoulder blade, moderately painful erythema 2.5 cm in diameter appeared. It was a pink spot on a raised base, in the central part of the spot there was a dark brown hemorrhagic crust 3–4 mm in diameter. Further evolution of the erythema was manifested by the extinction of the inflammatory color and a decrease in edema, ending on the eighth day with a superficial punctate atrophy at the site of the sloughed crust. A negative ELISA result for tick-borne borreliosis was obtained. In the skin scraping from the tick's bite site the DNA of *Candidatus R. tarasevichiae*, a species belonging to the *R. canadensis* group, was found [4, 10]. Along the seven-day course of antibacterial therapy with ceftriaxone, the fever duration was 4 days. She was discharged with recovery.

The possibility of infection in humans with *Candidatus R. tarasevichiae* has been described previously. In 2012, in China, when examining 250 pa-

на месте отторгнувшейся корочки. Получен отрицательный результат ИФА на клещевой боррелиоз. В соскобе кожи из места присасывания обнаружена ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», вид, входящий в группу *R. canadensis* [4, 10]. Длительность лихорадки составила 4 дня на фоне антибактериальной терапии цефтриаксоном в течение 7 дней. Выписана с выздоровлением.

Возможность инфицирования людей «*Candidatus R. tarasevichiae*» была описана и ранее. В 2012 г., в Китае, при обследовании 250 больных, госпитализированных с лихорадкой после присасывания иксодовых клещей, при исследовании проб крови и кожных биоптатов у 5 чел. была выявлена ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*» [25]. Также у больных с клиникой клещевых риккетсиозов из Алтайского края с использованием ИФА выявлены IgM- и IgG-антитела к «*Candidatus R. tarasevichiae*», что может свидетельствовать о возможной патогенности данных риккетсий [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетический анализ ДНК риккетсий показал, что в клинических образцах пациентов с лихорадкой и присасыванием клеща в анамнезе на территории Новосибирской области и Алтайского края в эпидемических сезонах 2016–2017 гг. выявляются *R. sibirica*, *R. raoultii*, «*Candidatus R. tarasevichiae*», другие виды и генотипы риккетсий из группы КПЛ.

Установлено, что риккетсиоз, вызванный *R. raoultii*, не имеет патогномоничных специфических признаков, хотя есть симптомы, позволяющие предположить диагноз, такие как наличие лихорадки, преимущественно умеренно выраженной или субфебрильной, интоксикации в виде слабости, головной боли, в том числе с признаками менингизма, миалгий. Редко встречаются первичный аффект, регионарный лимфаденит и пятнисто-папулезная сыпь, характерные для риккетсиоза, вызванного *R. sibirica*.

Следует отметить, что в настоящее время лабораторные тест-системы для выявления антител против *R. raoultii* и *R. sibirica* в Новосибирской области не используются, поэтому лабораторно диагноз риккетсиоза подтвердить не представляется возможным. Постановка диагноза осуществляется только на основании эпидемиологических (присасывание клеща в анамнезе либо пребывание в местности, неблагополучной по риккетсиозам) и клинических признаков (первичный аффект, региональный лимфаденит, сыпь). Однако характерные для риккетсиозов перечисленные признаки появляются далеко не у

пациентов, hospitalized with fever after ixodid tick attack, on assessing blood samples and skin biopsies, in 5 individuals the DNA of *Candidatus R. tarasevichiae* was identified [25]. Also, in patients with the clinic of tick-borne rickettsioses from the Altai Territory, using ELISA, the IgM and IgG antibodies to *Candidatus R. tarasevichiae* were detected, which may indicate the possible pathogenicity of these rickettsiae [26].

CONCLUSION

Molecular genetic analysis of the rickettsial DNA showed that in clinical samples of patients with fever and a history of tick attack in the Novosibirsk Region and Altai Territory in 2016–2017 epidemic seasons *R. sibirica*, *R. raoultii*, *Candidatus R. tarasevichiae*, and other species and genovariants of rickettsiae from the TSF group are identified.

It was established that rickettsiosis caused by *R. raoultii* does not have specific pathognomonic signs, although there are symptoms that suggest the diagnosis, such as the presence of fever, mainly moderate or low-grade, intoxication in the form of weakness, headache, including that with signs of meningism, myalgia. An eschar, regional lymphadenitis, and maculopapular eruptions, characteristic of *R. sibirica* rickettsiosis, are rare.

It should be noted that currently the laboratory test systems for detecting antibodies against *R. raoultii* and *R. sibirica* are not used in the Novosibirsk Region, therefore, the diagnosis of rickettsiosis cannot be documented. The diagnosis is made only on the basis of epidemiological (a history of tick attack or being in a contamination zone) and clinical signs (an eschar, regional lymphadenitis, rash). However, the listed symptoms characteristic of rickettsioses do not appear in all patients, which leads to difficulties in diagnosis. In such cases, tick-borne rickettsiosis is difficult to differentiate from the febrile form of tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis and other tick-borne infections; therefore, the detection of rickettsial DNA in clinical samples by PCR is important for rapid diagnosis, and its verification, and the administration of rational therapy [4].

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was supported by the Project of the Program of Basic Scientific Researches of the State Academies of Sciences for 2013–2020 No. AAAA-A17-117020210027-9.

всех заболевших, что приводит к сложностям в диагностике. В таких случаях клещевой риккетсиоз трудно дифференцировать от лихорадочной формы клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов и других клещевых инфекций, поэтому выявление ДНК риккетсий в клинических образцах методом ПЦР важно для быстрой диагностики и верификации диагноза и назначения рациональной терапии [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts // *Clin. Microbiol Rev.* 2005. Vol. 18 (4). P. 719–756.
2. Brites-Neto J., Duarte K.M., Martins T.F. Tick-borne infections in human and animal population worldwide // *Vet. World.* 2015. Vol. 8(3). P. 301–315.
3. Beati L., Meskini M., Thiers B. et al. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks // *Int. J. Syst. Evol. Bacteriol.* 1997. Vol. 47 (2). P. 548–554.
4. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C. et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach // *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 26 (4). P. 657–702.
5. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2006. Vol. 56 (7). P. 1673–1675.
6. Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2012. Vol. 3 (5–6). P. 271–278.
7. Palomar A.M., Portillo A., Santibáñez P. et al. Genetic characterization of *Candidatus Rickettsia vini*, a new rickettsia amplified in ticks from La Rioja, Spain // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2012. Vol. 3 (5–6). P. 319–321.
8. Anstead C.A., Chilton N.B. Detection of a novel *Rickettsia* (Alphaproteobacteria: Rickettsiales) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2013. Vol. 4 (3). P. 202–206.
9. Kurtti T.J., Felsheim R.F., Burkhardt N.Y. et al. *Rickettsia buchneri* sp. nov., a rickettsial endosymbiont of the blacklegged tick *Ixodes scapularis* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2015. Vol. 65 (3). P. 965–970.
10. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species // *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 25. P. 122–137.
11. Granitov V., Shpynov S., Beshlebova O. et al. New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study // *Microbes Infect.* 2015. Vol. 17 (11–12). P. 862–865.
12. Rydkina E., Roux V., Fetisova N. et al. New *Rickettsiae* in ticks collected in territories of the former Soviet Union // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. Vol. 5 (6). P. 811–814.
13. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I. et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование поддержано проектом Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. № АААА-А17-117020210027-9.

REFERENCES

1. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. (2005). Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin. Microbiol Rev.*, 18 (4), 719–756.
2. Brites-Neto J., Duarte K.M., Martins T.F. (2015). Tick-borne infections in human and animal population worldwide. *Vet. World*, 8(3), 301–315.
3. Beati L., Meskini M., Thiers B. et al. (1997). *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. *Int. J. Syst. Evol. Bacteriol.*, 47 (2), 548–554.
4. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C. et al. (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.*, 26 (4), 657–702.
5. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. (2006). *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 56 (7), 1673–1675.
6. Oteo J.A., Portillo A. (2012). Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3 (5–6), 271–278.
7. Palomar A.M., Portillo A., Santibáñez P. et al. (2012). Genetic characterization of *Candidatus Rickettsia vini*, a new rickettsia amplified in ticks from La Rioja, Spain. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3 (5–6), 319–321.
8. Anstead C.A., Chilton N.B. (2013). Detection of a novel *Rickettsia* (Alphaproteobacteria: Rickettsiales) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 4 (3), 202–206.
9. Kurtti T.J., Felsheim R.F., Burkhardt N.Y. et al. (2015). *Rickettsia buchneri* sp. nov., a rickettsial endosymbiont of the blacklegged tick *Ixodes scapularis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 65 (3), 965–970.
10. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. (2014). Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species. *Infect. Genet. Evol.*, 25, 122–137.
11. Granitov V., Shpynov S., Beshlebova O. et al. (2015). New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study. *Microbes Infect.*, 17 (11–12), 862–865.
12. Rydkina E., Roux V., Fetisova N. et al. (1999). New *Rickettsiae* in ticks collected in territories of the former Soviet Union. *Emerg. Infect. Dis.*, 5 (6), 811–814.
13. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I. et al. (2008). *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 58 (7), 1635–1639.

- Russia // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2008. Vol. 58 (7). P. 1635–1639.
14. Jia N., Zheng Y.-C., Ma L. et al. Human infections with *Rickettsia raoultii*, China // Emerg. Infect. Dis. 2014. Vol. 20 (5). P. 866–868.
 15. Li H., Zhang P.-H., Huang Y. et al. Isolation and identification of *Rickettsia raoultii* in human cases: a surveillance study in 3 medical centers in China // Clin. Infect. Dis. 2018. Vol. 66 (7). P. 1109–1115.
 16. Parola P., Roveery C., Rolain J.M. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses // Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15 (7). P. 1105–1108.
 17. Switaj K., Chmielewski T., Borkowski P., Tylewska-Wierzbanska S., Olszynska-Krowicha M. Spotted fever rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii* — case report // Przeg. Epidemiol. 2012. Vol. 66 (2). P. 347–350.
 18. Wölfel S., Speck S., Essbauer S. et al. High seroprevalence for indigenous spotted fever group rickettsiae in forestry workers from the federal state of Brandenburg, Eastern Germany // Ticks Tick-Borne Dis. 2017. Vol. 8 (1). P. 132–138.
 19. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А. и др. О роли *Rickettsia raoultii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2015. № 3. С. 17–21.
 20. Földvári G., Rigó K., Lakos A. Transmission of *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* by male *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* ticks to humans // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol. 76 (3). P. 387–389.
 21. Keskin A., Bursali A., Keskin A., Tekin S. Molecular detection of spotted fever group rickettsiae in ticks removed from humans in Turkey // Ticks Tick-Borne Dis. 2016. Vol. 7 (5). P. 951–953.
 22. Иголкина Я.П., Рар В.А., Епихина Т.И. и др. Выявление ДНК *Rickettsia raoultii* и *Rickettsia sibirica* в крови и ликворе пациентов в Западной Сибири // Нац. приоритеты России. 2016. № 4 (22). С. 85–88.
 23. Igoalkina Ya.P., Rar V.A., Yakimenko V.V. et al. Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* / *Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia: Identification of a new *Candidatus Rickettsia* species // Infect. Genet. Evol. 2015. Vol. 34. P. 88–93.
 24. Hase R., Hosokawa N., Yaegashi M., Muranaka K. Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report and review of the literature // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2014. Vol. 25 (5). P. 249–251.
 25. Jia N., Zheng Y.C., Yiang J.F. et al. Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369 (12). P. 1178–1180.
 26. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей. Омск: Издат. центр Омский научный вестник, 2016. 424 с.
 14. Jia N., Zheng Y.-C., Ma L. et al. (2014). Human infections with *Rickettsia raoultii*, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 20 (5), 866–868.
 15. Li H., Zhang P.-H., Huang Y. et al. (2018). Isolation and identification of *Rickettsia raoultii* in human cases: a surveillance study in 3 medical centers in China. *Clin. Infect. Dis.*, 66 (7), 1109–1115.
 16. Parola P., Roveery C., Rolain, J.M. (2009). *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses. *Emerg. Infect. Dis.*, 15 (7), 1105–1108.
 17. Switaj K., Chmielewski T., Borkowski P., Tylewska-Wierzbanska S., Olszynska-Krowicha M. (2012). Spotted fever rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii* — case report. *Przeg. Epidemiol.*, 66 (2), 347–350.
 18. Wölfel S., Speck S., Essbauer S. et al. (2017). High seroprevalence for indigenous spotted fever group rickettsiae in forestry workers from the federal state of Brandenburg, Eastern Germany. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 8 (1), 132–138.
 19. Rudakov N.V., Samojlenko I.E., Rudakova S.A. et al. (2015). About the role of *Rickettsia raoultii* in the epidemiology of tick-borne rickettsioses in Russia. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 3, 17–21. In Russ.
 20. Földvári G., Rigó K., Lakos A. (2013). Transmission of *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* by male *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* ticks to humans. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 76 (3), 387–389.
 21. Keskin A., Bursali A., Keskin A., Tekin S. (2016). Molecular detection of spotted fever group rickettsiae in ticks removed from humans in Turkey. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 7 (5), 951–953.
 22. Igoalkina Y.P., Rar V.A., Epihina T.I. et al. (2016). Revealing of *Rickettsia raoultii* and *Rickettsia sibirica* DNA in blood and cerebrospinal fluid in the patients of Western Siberia. *National Priorities of Russia*, 4 (22), 85–88.
 23. Igoalkina Ya.P., Rar V.A., Yakimenko V.V. et al. (2015). Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* / *Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia: Identification of a new *Candidatus Rickettsia* species. *Infect. Genet. Evol.*, 34, 88–93.
 24. Hase R., Hosokawa N., Yaegashi M., Muranaka K. (2014). Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report and review of the literature. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 25 (5), 249–251.
 25. Jia N., Zheng Y.C., Yiang J.F. et al. (2013). Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. *N. Engl. J. Med.*, 369 (12), 1178–1180.
 26. Rudakov N.V. (2016). *Rickettsia* and Rickettsioses: A Guide for Doctors. *Omsk*, 424 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонова Евгения Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болез-

ABOUT THE AUTHORS

Filimonova Evgeniya Sergeevna — Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

ней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Иголкина Яна Петровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск).

Тикунова Нина Викторовна — д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной микробиологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск).

Бурмистрова Татьяна Германовна — заведующий 7-м отделением ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Филимонова Е.С., Краснова Е.И., Иголкина Я.П., Тикунова Н.В., Бурмистрова Т.Г., Кузнецова В.Г. Клинико-лабораторная характеристика клещевых риккетсиозов в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 4–16.

Igolkina Yana Petrovna — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

Tikunova Nina Viktorovna — Dr. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

Burmistrova Tatyana Germanovna — Head, 7th Department, City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Filimonova E.S., Krasnova E.I., Igolkina Ya.P., Tikunova N.V., Burmistrova T.G., Kuznetsova V.G. (2020). Clinical and laboratory manifestations of tick-borne rickettsioses in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–16.



Влияние реабилитационных тренировок в роботизированном экзоскелете на качество жизни пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой

Гвоздарева М.А.¹, Илясова Е.С.¹, Дроздов Г.О.², Карева Н.П.^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Effects of rehabilitation training in robotic exoskeleton on the quality of life of patients with spinal cord injury

Gvozdareva M.A.¹, Plyasova E.S.¹, Drozdov G.O.², Kareva N.P.^{1,2}

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — провести оценку влияния тренировок с использованием экзоскелета на качество жизни (КЖ) пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) в восстановительном и позднем периоде заболевания.

В исследовании участвовали 80 пациентов, которые проходили лечение в условиях стационара на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна». Комплексная программа реабилитации состояла из 2 сессий по 20 дней и включала в себя тренировки с применением аппаратно-программного комплекса «ЭкзоАтлет», лечебную гимнастику и физиотерапию. Все пациенты заполняли стандартизированный опросник SF-36 на визитах 1–4 до начала и по окончании каждого стационарного интервала реабилитации и через 1 мес по окончании реабилитационных мероприятий. Оценивались исходный уровень показателей КЖ пациентов с ПСМТ и возможное влияние тренировок с использованием экзоскелета на психологический и физический компоненты здоровья участников.

Были получены статистически достоверные данные о повышении КЖ, связанного с психологической составляющей здоровья, у пациентов с ПСМТ в восстановительном и позднем периоде под влиянием реабилитации с включением тренировок в экзоскелете. Показатели качества жизни, связанные с физическим компонентом здоровья, у участников в восстановительном периоде после травмы также улучшились, тогда как у пациентов в позднем периоде травматической болезни эти показатели существенно не изменились. Достоверные изменения изучаемых показателей во всех случаях регистрировались только после 2 сессий тренировок с применением экзоскелета.

Таким образом, применение роботизированного экзоскелета «ЭкзоАтлет» способствует повышению качества жизни пациентов с ПСМТ и может быть рекомендовано для включения в комплексную реабилитацию и абилитацию данной категории пациентов.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, реабилитация, экзоскелет, качество жизни, SF-36.

ABSTRACT

The aim of the study is to assess the impact of exoskeleton training on the quality of life (QL) of patients with spinal cord injury (SCI) during the recovery and the late period of the disease.

The studies involved 80 patients who received treatment in a hospital setting on a basis of the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan. The comprehensive rehabilitation program consisted of

Поступила 13.10.2020
Принята 25.10.2020

Автор, ответственный за переписку
Гвоздарева Мария Андреевна: ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17.
E-mail: masha_gvozdareva@mail.ru

Received 13.10.2020
Accepted 25.10.2020

Corresponding author
Gvozdareva Mariya Andreyevna: Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan, 17, Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: masha_gvozdareva@mail.ru

2 sessions of 20 days each and included training using the ExoAtlet powered exoskeleton, therapeutic exercises and physiotherapy. All patients completed a standardized SF-36 Health Survey Questionnaire during visits 1–4 before and after each inpatient rehabilitation interval and a month after the rehabilitation activities. The baseline QL of patients with SCI and possible impact of exoskeleton training on the psychological and physical health components of participants were estimated.

Statistically significant data on the increase in QL associated with the psychological component of health in patients with SCI during the recovery and late disease period under the influence of rehabilitation with the exoskeleton training were obtained. The quality of life parameters associated with the physical component of health also improved in participants during the recovery period of the traumatic disease, whereas in patients in the late period of it these indicators did not change significantly. In all cases the reliable changes of the studied parameters were recorded after 2 sessions of exoskeleton training only.

Thus, the use of the ExoAtlet powered exoskeleton contributes to the improving of the quality of life in patients with SCI and can be recommended for inclusion in the comprehensive rehabilitation and habilitation program of this category of patients.

Keywords: spinal cord injury, rehabilitation, exoskeleton, quality of life, SF-36.

ВВЕДЕНИЕ

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) по данным статистики составляет 180 000 случаев в год во всем мире [1]. В Российской Федерации ежегодно около 10 000 чел. получают травму спинного мозга, в большинстве случаев это лица трудоспособного возраста. По некоторым оценкам в настоящее время число пациентов с последствиями ПСМТ в России составляет около 200 000 чел., среди которых большинство — молодые мужчины от 18 до 45 лет [2]. Повреждение спинного мозга влечет за собой последующее развитие травматической болезни спинного мозга (ТБСМ), которая расценивается как одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных повреждений у человека, грубое и необратимое нарушение двигательных, чувствительных, вегетативно-трофических функций. ПСМТ является серьезной стрессовой ситуацией, нарушающей сложившийся стереотип жизни, что вызывает у части пострадавших психологические проблемы [3]. Около 80 % больных с ПСМТ признаются инвалидами 1-й и 2-й групп, в 61 % случаев группа инвалидности у этих пациентов на протяжении дальнейшей жизни не изменяется [4].

Ограничение способности к передвижению у больных с ПСМТ приводит к снижению удовлетворенности жизнью и уровня социального взаимодействия, является причиной дальнейшего ухудшения физического здоровья. Из-за малой мобильности пациенты с ПСМТ страдают от ожирения, снижения минеральной плотности костной ткани вплоть до остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической венозной недостаточности [5, 6]. Восстановление двигательной функции является главным приоритетом для пациентов с повреждениями спинного мозга на этапе реабилитации. Дополнительно к расширению мо-

INTRODUCTION

According to statistics, spinal cord injury (SCI) amounts to 180 000 cases per year worldwide [1]. In the Russian Federation about 10 000 people get spinal cord injury annually. In most cases these are people of working age. It is estimated that currently the number of patients with the consequences of SCI in Russia is about 200 000 people, among whom the majority are young men from 18 to 45 years old [2]. Spinal injury entails subsequent development of the traumatic spinal disease (TSD) which is regarded as one of the most severe and prognostically unfavorable injuries in humans, a gross and irreversible damage of motor, sensory, autonomic and trophic functions. SCI is a serious stressful situation that violates the current stereotype of life, which causes psychological problems in some patients [3]. About 80% patients with SCI are recognized as disabled persons of the 1st and 2nd groups. In 61% cases the disability group in these patients does not change over the course of their life [4].

Motor incapacitation in patients with SCI leads to a decrease in levels of life satisfaction and social interaction. It is the cause of further deterioration of physical health. Due to low mobility patients with SCI suffer from obesity, decreased bone mineral density up to osteoporosis, cardiovascular diseases, chronic venous insufficiency [5, 6]. Restoring motor function is a top priority for patients with spinal cord injuries during the rehabilitation phase. In addition to increasing patient's mobility and solving some social problems associated with the inability to stand or walk, regular rehabilitation courses help to cope with problems associated with insufficient physical activity [7]. In a long term of injury, the basis of rehabilitation programs constitute physical recovery methods among which in recent years the close attention of rehabilitation therapists has been attract-

бильности пациента и разрешению некоторых социальных проблем, связанных с неспособностью стоять или ходить, регулярные курсы реабилитации помогают бороться с проблемами, связанными с недостаточной физической активностью [7]. В отдаленный период травмы основой программ реабилитации являются физические методы восстановления, среди которых в последние годы пристальное внимание врачей-реабилитологов привлекает такое инновационное техническое устройство, как роботизированный экзоскелет. В мире за последнее десятилетие разработано несколько видов медицинских экзоскелетов для реабилитации лиц с утратой двигательной функции нижних конечностей. Отличаясь особенностями конструкции и программного обеспечения в зависимости от производителя, все экзоскелеты обеспечивают возможность вертикализации пациента, ходьбы по ровной поверхности и, при определенных навыках, подъема и спуска по лестнице. Многие авторы ожидают от применения экзоскелета не только улучшения мобильности, но и стимуляции нейропластичности, восстановления и улучшения проприоцептивной иннервации даже в поздний период травмы [8, 9]. Широкому внедрению этого инновационного метода реабилитации в клиническую практику препятствует несколько причин, включая трудности в эксплуатации, требующие постоянной помощи одного или двух ассистентов, отсутствие медицинской технологии реабилитационных тренировок в экзоскелете и системы оценки эффективности этих тренировок.

В 2016 г. в России был зарегистрирован первый отечественный экзоскелет — аппаратно-программный комплекс (АПК) «ЭкзоАтлет», не уступающий зарубежным аналогам по большинству параметров. С 2017 по 2019 г. на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России проводилось клиническое исследование (КИ), в процессе которого оценивалась эффективность метода реабилитации пациентов с травмой груднопоясничного отдела позвоночника и повреждением спинного мозга при помощи экзоскелета. В качестве инструментов такой оценки, помимо методов неврологического и инструментального исследования, специализированной шкалы SCIM III «Измерение независимости пациента при повреждениях спинного мозга», использовался неспецифический стандартизованный опросник SF-36 «Краткая форма оценки здоровья». Данный опросник относится к числу наиболее апробированных и часто применяемых для оценки качества жизни (КЖ), связанного со здоро-

ed by such an innovative technical device as an exoskeleton. Over the past decade several types of medical exoskeletons have been developed in the world for the rehabilitation of individuals with loss of motor function of the lower extremities. Differing in the design and software characteristics depending on the manufacturer, all exoskeletons provide the possibility of verticalizing the patient, walking on a flat surface and climbing and descending stairs given the acquirement of certain skills. Many authors expect the use of exoskeleton not only to improve mobility, but also to stimulate neuroplasticity, repair and improve proprioceptive innervation even in the late injury period [8, 9]. Several reasons impede the widespread introduction of this innovative method of rehabilitation into clinical practice. They include operational difficulties requiring the constant attendance of one or two assistants, the lack of medical technology for rehabilitation exoskeleton training, as well as systems for assessing its efficacy.

In 2016 the first domestic exoskeleton was registered in Russia. It was the ExoAtlet powered exoskeleton, which compares favorably with foreign analogues in most parameters. From 2017 to 2019 a clinical study (CS) was conducted on the basis of the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan. The efficacy of rehabilitation method of patients with thoracolumbar spinal cord injury with exoskeleton was evaluated during the study. In addition to neurological and instrumental research methods, and the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III), the Short-Form Health Survey (SF-36) was used as a tool for this assessment. This questionnaire is among the most tested and frequently used to assess health-related quality of life (QL). It is generally agreed that the study of QL indicators at the stages of clinical research allows to monitor the participants' condition with the assessment of early and long-term results of treatment and rehabilitation, and give a more comprehensive expert assessment of new methods and medical technologies being developed [10]. The on-treatment quality of life improvement is the main goal of the patients with the consequences of SCI themselves, since this pathology, thanks to the achievements of medicine and the level of modern social support, does not limit life expectancy, but significantly changes the QL for the worse. An interpretation of psychological and physical health indicators, determined using the SF-36 Questionnaire, helps to assess the impact of a rehabilitation program on the level of daily and social activity of the patient, his ability to adapt in society, lead everyday life.

вьем. По общему мнению, изучение показателей КЖ на этапах клинического исследования позволяет проводить мониторинг состояния участников с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения и реабилитации, дать более полную экспертную оценку новым разрабатываемым методам и медицинским технологиям [10]. Улучшение качества жизни в процессе терапии является основной целью самих пациентов с последствиями ПСМТ, так как данная патология, благодаря достижениям медицины и уровню современной социальной поддержки, не ограничивает продолжительность жизни, но существенно меняет ее в худшую сторону. Интерпретация показателей психологического и физического здоровья, определяемых с помощью опросника SF-36, помогает оценить влияние проводимых реабилитационных мероприятий на уровень повседневной и социальной активности пациента, на его возможности адаптироваться в обществе, вести повседневную жизнь.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние реабилитационных тренировок в роботизированном экзоскелете на качество жизни пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы с помощью опросника SF-36.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 участников (57 мужчин и 23 женщины, средний возраст 36.7 ± 9.1 года), нуждающихся в реабилитации по причине травмы грудного или поясничного отдела позвоночника и повреждения спинного мозга. Давность травмы колебалась от 1 года до 15 лет. В восстановительном периоде (от 1 года до 3 лет после травмы) находился 21 чел. (26.3 %), в позднем (более 3 лет после травмы) — 59 (73.7 %). Критерии включения в клиническое исследование: возраст пациентов от 19 до 55 лет, уровень неврологического поражения не выше Th1, степень нарушения проводимости спинного мозга по шкале ASIA от А до С, сохранение навыков самостоятельного перемещения в коляске и самообслуживания, навыков пользования обеими верхними конечностями и способность контролировать силу их мышечного усилия. Было получено одобрение локального этического комитета. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Полностью прошли всё исследование 65 пациентов, 15 выбыли по различным причинам.

Программа реабилитации состояла из 2 сессий продолжительностью 20 ± 2 дня в условиях стационара, в каждую из которых проводилось

AIM OF THE RESEARCH

To assess the impact of rehabilitation training in a robotic exoskeleton on the quality of life of patients with the consequences of spinal cord injury using the SF-36 Questionnaire.

MATERIALS AND METHODS

The study included 80 participants (57 men and 23 women, average age 36.7 ± 9.1 years) standing in need of rehabilitation due to thoracolumbar spine injury. The age of injury ranged from 1 to 15 years. There were 21 individuals (26.3%) in the recovery period (from 1 to 3 years after injury) and 59 individuals (73.7%) in late period (more than 3 years after injury). The criteria for inclusion in the clinical study were: the age of patients from 19 to 55 years old; level of neurological lesion not higher than Th1; degree of conduction impairment of the spinal cord on the ASIA Impairment Scale from A to C; the retention of skills of moving independently in a wheelchair and self-maintenance, of using both upper limbs, and the ability to control the strength of their muscular effort. Local ethics committee approval was obtained. All participants signed an informed consent to participate in the study. 65 patients completed the entire study, 15 dropped out for various reasons.

The rehabilitation program consisted of 2 sessions lasting 20 ± 2 days in a hospital setting. Each session included 15–16 trainings for 30 min in the ExoAtlet exoskeleton in combination with specialized therapeutic exercises and physiotherapeutic procedures (magnetotherapy and multichannel electrical stimulation of trunk and lower limbs' muscles). Four week breaks were provided between the two inpatient rehabilitation sessions. The study was completed with a final visit in a month after the completion of the second session of training and in 4 months after the start of rehabilitation respectively.

To assess the impact of rehabilitation training in a robotic exoskeleton on the quality of life, participants completed SF-36 questionnaire at visits 1–4 before and at the end of each inpatient rehabilitation interval, and in a month after the completion of the rehabilitation program (visit 5). The SF-36 quality of life assessment Questionnaire is general and involves the patients to fill out the questionnaire on their own after a short briefing. Questions are grouped into 8 scales, including 2 components of the quality of life which form the final indicators of the scale. The psychological component (MH sum) includes an assessment of vitality, social func-

15–16 тренировок в экзоскелете «ЭкзоАтлет» по 30 мин в комбинации со специализированной лечебной гимнастикой и физиотерапевтическими процедурами (магнитотерапия и многоканальная электростимуляция мышц туловища и нижних конечностей). Между двумя стационарными сессиями реабилитации были предусмотрены четырехнедельные перерывы. Завершалось исследование финальным визитом через 1 мес после завершения второй сессии тренировок и, соответственно, через 4 мес после начала реабилитации.

Для оценки влияния реабилитационных тренировок в роботизированном экзоскелете на качество жизни участниками заполнялся опросник SF-36 на визитах 1–4 до начала и по окончании каждого стационарного интервала реабилитации и через 1 мес по окончании реабилитационных мероприятий (визит 5). Опросник оценки качества жизни SF-36 является общим и предполагает самостоятельное заполнение анкеты пациентом после короткого инструктажа. Вопросы группируются в 8 шкал, в качестве итоговых показателей шкалы формируют 2 компонента качества жизни. Психологический компонент (MH sum) включает в себя оценку жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья. Физический компонент (PH sum) охватывает такие показатели, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья [11].

Обработка результатов анкетирования проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 путем вычисления описательных статистик и выполнения внутригруппового сравнения величин дискретных параметров. Описательные статистики представлены в виде средней (M) и среднеквадратичного отклонения (SD): $M \pm SD$. Статистическую значимость различий между сравниваемыми величинами дискретных параметров оценивали с использованием непараметрического знакового рангового критерия Уилкоксона. Для исследования возможных взаимосвязей между дискретными и категориальными параметрами проводился корреляционный анализ по методу Кендалла. Уровень альфа для принятия или отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка неврологического статуса до начала реабилитационных мероприятий показала, что по степени поражения спинного мозга по шкале

tioning, role-emotional functioning and mental health. Physical component (PH sum) covers such indicators as Physical functioning, Role-physical functioning, Bodily pain, General state of health [11].

Processing of the survey results was carried out using IBM SPSS Statistics 25.0 software by calculating descriptive statistics and performing intra-group comparisons of discrete parameter values. Descriptive statistics are presented as mean (M) and mean square deviation (SD): $M \pm SD$. The statistical significance of the differences between the compared discrete parameter values was estimated using the Wilcoxon nonparametric signed rank test. The Kendall correlation test to investigate possible relationships between discrete and categorical parameters was conducted. The alpha level for accepting or rejecting the null hypothesis was taken equal to 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

An assessment of neurological status before the start of the rehabilitation program showed that according to the degree of spinal cord impairment on the ASIA Impairment Scale patients were distributed as follows: ASIA A — 53 individuals (66.3%), ASIA B — 11 individuals (13.7%), ASIA C — 16 individuals (20.0%). Patients with ASIA A and B impairments have inferior paraplegia due to complete or gross incomplete spinal cord injury respectively; patients with ASIA C — lower paraparesis [3, 4]. All patients used wheelchairs for independent motion.

During the reporting period 2346 trainings were conducted using ExoAtlet powered exoskeleton. 340 SF-36 Questionnaires were completed by patients. Results of statistical processing of 8 scales of the SF-36 Questionnaire are presented in Table 1. Most QL indices were significantly lower than 100 points corresponding to the “ideal health” in patients with SCI. The lack of motor function of the lower extremities in 80% of patients led to extremely low values of indicators such as Physical functioning, Role-physical functioning, General state of health. The values of the Bodily pain index, also characterizing physical health, were close to standardized QL indicators reflecting the average level of population health [11].

The psychological component indices were reduced to a lesser extent than those of physical health. Their average values evidenced a restriction in social functioning and vitality, and the level of mental health did not reach standardized population indicators. During rehabilitation the values of the majority of studied parameters increased by an average of

ASIA пациенты распределились следующим образом: тип ASIA A — 53 чел. (66.3 %), ASIA B — 11 чел. (13.7 %), ASIA C — 16 чел. (20.0 %). Больные с поражением типа ASIA A и ASIA B имеют нижнюю параплегию вследствие полного или грубого неполного повреждения спинного мозга, с типом ASIA C — нижний паразез [3, 4]. Все пациенты для самостоятельного передвижения использовали инвалидные коляски.

В отчетный период было проведено 2346 тренировок с использованием АПК «ЭкзоАтлет», пациентами заполнено 340 опросников SF-36. В табл. 1 представлены результаты статистической обработки 8 шкал опросника SF-36. Большинство показателей КЖ у больных ТБСМ были существенно ниже 100 баллов, соответствующих показателю «идеальное здоровье». Отсутствие двигательной функции нижних конечностей у 80 % наблюдаемых пациентов обусловило крайне низкие значения таких показателей, как «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «общее состояние здоровья». Значения показателя «интенсивность боли», также характеризующего физическое здоровье, были близки к стандартизованным показателям КЖ, отражающим средний уровень здоровья в популяции [11].

3–5%, but this increase was statistically insignificant (p_{1-5} ranged from 0.074 for the Bodily pain to 0.294 for the General health index). Statistically significant improvement by the time of visit 5 showed the Mental health indicator only. Its value increased by 8% ($p_{1-5} = 0.043$). In fact, there was no change in index of the Physical functioning scale which assesses specifically the motor function that in the late period of spinal injury does not restore any longer (see Table 1).

Taking into account the observed trend towards improvement of QL parameters on most SF-36 Questionnaire scales, we analyzed changes in the overall physical (PH sum) and psychological (MH sum) indices of health components to assess the possible positive or negative effect of each exoskeleton training session on health-related quality of life (Table 2).

Before the start of rehabilitation the PH sum score was 34.9 ± 7.53 . Four months after the start of rehabilitation the value of the overall indicator of the physical component of health increased by 0.8 ± 6.27 points from the baseline, which is statistically not significant ($Z = -0.847$; $p = 0.403$). Comparison of the PH sum value after the 1st and 2nd training sessions (visit 2 and 4) with the baseline and final values of the indicator (visits 1 and 5 respectively) during

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни у больных ТБСМ под влиянием реабилитационных тренировок в экзоскелете, баллы

Table 1. Dynamics of quality of life indices in patients with TSD under the influence of rehabilitation training in the exoskeleton, points

Показатель / Index	Визит 1 (до начала 1-й сессии тренировок) Visit 1 (prior to the 1 st training session) (n = 80)	Визит 5 (через месяц по окончании 2-й сессии тренировок) Visit 5 (one month after the end of the 2 nd training session) (n = 65)	p_{1-5}
Физическое функционирование Physical functioning	8.9 ± 14.18	9.2 ± 20.34	0.490
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	15.5 ± 21.47	17.0 ± 24.89	0.283
Интенсивность боли / Bodily pain	64.8 ± 16.74	68.2 ± 13.18	0.074
Общее состояние здоровья / General health	38.4 ± 14.78	40.7 ± 12.63	0.294
Психическое здоровье / Mental health	52.3 ± 16.44	56.7 ± 10.28*	0.043
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	63.4 ± 14.35	65.2 ± 18.92	0.252
Социальное функционирование Social functioning	47.1 ± 18.72	48.8 ± 14.64	0.065
Жизненная активность / Vitality	45.8 ± 26.38	46.5 ± 25.72	0.267

* Достоверные различия по отношению к периоду до начала реабилитации.
Significant differences in relation to the period prior to rehabilitation.

Показатели, формирующие психологический компонент здоровья, были снижены в меньшей степени, чем показатели физического здоровья, однако их средние значения свидетельствовали об ограничении социального функционирования и жизненной активности, а уровень состояния психического здоровья не достигал стандартизованных популяционных показателей. В ходе реабилитации величина большинства исследуемых показателей возросла в среднем на 3–5 %, однако это увеличение было статистически незначимым (значения p_{1-5} колебались от 0.074 для показателя «интенсивность боли» до 0.294 для показателя «общее состояние здоровья»). Статистически достоверное улучшение к визиту 5 наступило только по показателю «психическое здоровье»: величина этого показателя в баллах возросла на 8 % ($p_{1-5} = 0.043$). Фактически не изменился показатель шкалы «физическое функционирование», оценивающей именно функцию движения, которая в позднем периоде спинальной травмы уже не восстанавливается (см. табл. 1).

Учитывая выявленную тенденцию к улучшению показателей КЖ по большинству шкал опросника SF-36, нами были проанализированы изменения общих индексов физического (PH sum) и психологического (MH sum) компонентов здоровья для оценки возможного положительного или отрицательного влияния каждой сессии тренировок в экзоскелете на качество жизни, связанное со здоровьем (табл. 2).

Балльная оценка PH sum составила до начала реабилитации 34.9 ± 7.53 . Через 4 мес после начала реабилитации величина общего показателя физического компонента здоровья увеличилась на 0.8 ± 6.27 балла от исходной, что является статистически не существенным ($Z = -0.847$;

rehabilitation did not reveal any reliable dynamics in the physical component of health.

The average baseline score value of the psychological component of health MH sum was higher than that of PH sum, which is typical for patients with impairment of the lower extremities function due to SCI [12]. Positive dynamics of the MH sum indicator was recorded throughout the rehabilitation period. So, upon completion of the first session of rehabilitation training its average value increased by 1.7 ± 9.48 points, but this increase was not statistically significant. Positive dynamics persisted during the interval between the two training sessions and increased during the 2nd one. The estimate of the MH sum at the visit 4 increased by 3.4 ± 6.48 points compared to the period before the start of rehabilitation program, which was statistically significant ($Z = -2.780$; $p = 0.021$). One month after completion of the rehabilitation program, the MH sum value remained significantly higher than before the start of rehabilitation ($Z = -2.162$; $p = 0.030$).

Since at the start of rehabilitation 74% of CS participants were in the late period of SCI, characterized by fully formed persistent motor and sensitive disorders below the damage level, and at the same time, 26% of patients were in the recovery period in which the formation of neurological disorders had not been completed and under the influence of the rehabilitation program it was possible to restore or replace lost functions. For this reason we have analyzed the dynamics of the general indicators of QL for each of these groups (Table 3).

The results of the analysis showed that walking-based rehabilitation in the exoskeleton had a positive effect on the patient's psychological state regardless of the injury period. The MH sum values significantly

Таблица 2. Характеристика общих индексов здоровья по опроснику SF-36 у больных ТБСМ в ходе реабилитации на основе тренировок в экзоскелете, баллы

Table 2. Characteristics of General state of health indices according to SF-36 Questionnaire in patients with TSD during rehabilitation based on exoskeleton training, points

Показатель / Index	Визит 1 / Visit 1 (n = 80)	Визит 2 / Visit 2 (n = 78)	Визит 3 / Visit 3 (n = 69)	Визит 4 / Visit 4 (n = 65)	Визит 5 / Visit 5 (n = 65)
PH sum — физический компонент здоровья PH sum — physical component of health	34.9 ± 7.53	34.9 ± 7.03 $p_{1-2} = 0.928$ $p_{2-5} = 0.442$	34.1 ± 7.56 $p_{1-3} = 0.722$ $p_{3-5} = 0.850$	34.3 ± 7.93 $p_{1-4} = 0.815$ $p_{4-5} = 0.338$	35.6 ± 8.4 $p_{1-5} = 0.403$
MH sum — психологический компонент здоровья MH sum — psychological component of health	56.1 ± 10.56	57.8 ± 10.31 $p_{1-2} = 0.205$ $p_{2-5} = 0.142$	58.3 ± 9.37 $p_{1-3} = 0.132$ $p_{3-5} = 0.350$	$59.5 \pm 9.02^*$ $p_{1-4} = 0.021$ $p_{4-5} = 0.362$	$59.1 \pm 9.47^*$ $p_{1-5} = 0.030$

* Достоверные различия по отношению к периоду до начала реабилитации.
Significant differences in relation to the period prior to rehabilitation.

$p = 0.403$). Сопоставление величины PH sum после 1-й и 2-й сессии тренировок (визит 2 и 4) с исходной и итоговой величиной показателя (визиты 1 и 5 соответственно) также не выявило какой-либо достоверной динамики физического компонента здоровья в ходе реабилитации.

Средняя величина общего показателя психологического компонента здоровья MH sum в баллах исходно была выше, чем показателя PH sum, что характерно для пациентов с нарушениями функции нижних конечностей вследствие ПСМТ [12]. На протяжении всего периода реабилитации регистрировалась положительная динамика показателя MH sum. Так, после окончания первой сессии реабилитационных тренировок его средняя величина возросла на 1.7 ± 9.48 балла, однако это увеличение не было статистически значимым. Положительная динамика сохранялась во время интервала между двумя сессиями тренировок и увеличилась в ходе 2-й сессии тренировок, в результате чего оценка показателя MH sum к визиту 4 возросла на 3.4 ± 6.48 балла по сравнению с периодом до начала реабилитации, что оказалось статистически значимым ($Z = -2.780$; $p = 0.021$). Через месяц после завершения программы реабилитации величина MH sum оставалась достоверно больше, чем до начала реабилитации ($Z = -2.162$; $p = 0.030$).

Поскольку на момент начала реабилитации 74 % участников КИ находились в позднем периоде ПСМТ, характеризующемся полностью сформированными стойкими двигательными и чувствительными нарушениями ниже уровня поражения, а 26 % пациентов — в восстановительном периоде, в котором формирование неврологических нарушений еще не закончено и под влиянием реабилитационных мероприятий возможно восстановление или замещение утраченных функций, нами был проведен анализ динамики общих показателей КЖ отдельно для каждой из этих групп (табл. 3).

Результаты проведенного анализа свидетельствовали о том, что реабилитация на основе ходьбы в экзоскелете положительно влияла на психологическое состояние пациента независимо от периода травмы. Значения показателя MH sum достоверно возросли после двух курсов реабилитационных тренировок как в группе пациентов с давностью травмы от 1 года до 3 лет, так и у пациентов с давностью травмы от 3 до 15 лет. В обеих группах положительная динамика общего показателя психического компонента здоровья сохранялась до визита 5, т. е. как минимум в течение месяца после окончания периода

increased after two courses of rehabilitation training both in the group of patients with the age of injury 1–3 years and in patients with the age of injury 3–15 years. In both groups the positive dynamics of the general mental health component persisted until visit 5, that is for at least a month after the end of the rehabilitation period. The dynamics of the general physical health component's general indicator in the compared groups was different. This indicator did not change during rehabilitation both in patients in the late injury period and in the group of patients in the recovery period. In the latter the rehabilitation program led to a significant increase in the average score from 33.0 ± 6.82 at the first visit to 37.5 ± 6.56 at the final visit ($p_{1-5} = 0.043$).

When using the SF-36 Questionnaire, the positive impact of comprehensive rehabilitation program on the basis of exoskeleton walking on a psychological component of health of patients with consequences of a spinal cord injury in the form of the lower paraplegia was revealed. The emergence of the long-lost opportunity to move upright with the support of lower extremities contributes to the increase of subjective self-assessment of health state and satisfaction with the results of rehabilitation, motivates a patient to participate more actively in the rehabilitation process, as reported by other authors [13, 14]. A number of studies have shown that the improvement of psychological health in the recovery and the late periods of SCI has a positive effect on the adaptation of patients in the social sphere and contributes to the expansion of their opportunities in everyday life [12, 15]. Thus, improving the mental health of patients during walking-based rehabilitation in the ExoAtlet exoskeleton testifies to the efficacy of rehabilitation training using this innovative robotic device.

A significant increase in the MH sum training occurred only after the second course of rehabilitation, that is after each patient received 30 to 35 exoskeleton trainings within 3 months. The first session consisted of 15 trainings. It did not affect quality of life indicators. It should be noted that in the first session patients switched to independent walking in the exoskeleton with the support of cane and the help of an assistant only after 8–10 trainings including verticalization and standing with the support of crutches, then walking in bars. The need for a long rehabilitation period involving at least 30–40 trainings is indicated by many researchers who studied the possibility of using exoskeleton from different manufacturers to optimize rehabilitation after SCI [16, 17].

No change in the general physical health component (PH sum) in CS participants was expected.

Таблица 3. Динамика общих индексов здоровья по опроснику SF-36 в ходе реабилитации на основе тренировок в экзоскелете в разные периоды ТБСМ, баллы**Table 3.** Dynamics of the General state of health indices by SF-36 Questionnaire during rehabilitation based on the exoskeleton training at different periods of TSD, points

Период реабилитации Rehabilitation period	Группа 1 (давность травмы ≤ 36 мес) Group 1 (injury age ≤ 36 months)			Группа 2 (давность травмы > 36 мес) Group 2 (injury age > 36 months)		
	PH sum	MH sum	n (кол-во участников КИ) (number of CS participants)	PH sum	MH sum	n (кол-во участников КИ) (number of CS participants)
Визит 1 Visit 1	33.0 ± 6.82	60.5 ± 7.97	21	35.3 ± 7.45	56.2 ± 10.86	59
Визит 2 Visit 2	34.9 ± 7.34 $p_{1-2} = 0.123$ $p_{2-5} = 0.158$	61.4 ± 10.59 $p_{1-2} = 0.334$ $p_{2-5} = 0.158$	20	34.6 ± 7.06 $p_{1-2} = 0.506$ $p_{2-5} = 0.947$	56.9 ± 10.01 $p_{1-2} = 0.606$ $p_{2-5} = 0.142$	58
Визит 3 Visit 3	33.9 ± 6.92 $p_{1-3} = 0.326$ $p_{3-5} = 0.122$	60.4 ± 9.89 $p_{1-3} = 0.920$ $p_{3-5} = 0.062$	17	33.9 ± 7.92 $p_{1-3} = 0.315$ $p_{3-5} = 0.480$	57.2 ± 9.51 $p_{1-3} = 0.316$ $p_{3-5} = 0.338$	52
Визит 4 Visit 4	35.7 ± 6.54 $p_{1-4} = 0.099$ $p_{4-5} = 0.279$	62.2 ± 9.16 $p_{1-4} = 0.125$ $p_{4-5} = 0.932$	16	33.7 ± 8.45 $p_{1-4} = 0.372$ $p_{4-5} = 0.512$	58.6 ± 8.90* $p_{1-4} = 0.025$ $p_{4-5} = 0.886$	49
Визит 5 Visit 5	37.5 ± 6.56* $p_{1-5} = 0.043$	62.5 ± 7.43* $p_{1-5} = 0.045$	16	34.4 ± 9.02 $p_{1-5} = 0.610$	58.3 ± 9.89* $p_{1-5} = 0.038$	49

* Достоверные различия по отношению к периоду до начала реабилитации.
Significant differences in relation to the period prior to rehabilitation.

реабилитации. Динамика общего показателя физического компонента здоровья в сравниваемых группах была различной. У пациентов в позднем периоде травмы, как и в группе пациентов в восстановительном периоде, данный показатель в ходе реабилитации не изменился. В группе пациентов, находящихся в восстановительном периоде, на фоне реабилитационных мероприятий произошло достоверное увеличение величины среднего балла с 33.0 ± 6.82 на начальном визите до 37.5 ± 6.56 к финальному визиту ($p_{1-5} = 0.043$).

При использовании опросника SF-36 было выявлено положительное влияние комплексной реабилитации на основе ходьбы в экзоскелете на психологический компонент здоровья больных с последствиями спинальной травмы в виде нижней параплегии. Появление давно утраченной возможности передвигаться в вертикальном положении с опорой на нижние конечности способствует повышению субъективной самооценки состояния своего здоровья и удовлетворенности результатами реабилитации, мотивирует больного к более активному участию в реабилитационном процессе, о чем сообщают и другие авторы [13, 14]. В ряде исследований доказано, что повышение уровня психологического здоровья в восстановительный и поздний периоды после ПСМТ оказы-

Thus, there could not be an increase in the baseline extremely low scores on the Physical functioning and Role-physical functioning scales as the questions of these scales suggested the possibility of motor function improving under the influence of treatment and rehabilitation, and 80% of participants had a severe degree of spinal cord impairment (ASIA A — in 66.3% and ASIA B — in 13.7% of patients) in our study. From the standpoint of the International Classification of Functioning, Disability and Health, the rehabilitation potential for motor function in this category of patients is either absent (ASIA A) or regarded as low (ASIA B) [18]. At the same time, in the distribution of the entire population of CS participants into injury-age groups, it was found that under the influence of training-based rehabilitation in the exoskeleton, the value of PH sum in group 1, which included patients in the SCI recovery period, increased significantly (see Table 3). During this period, the main goal of the rehabilitation is maximum restoration of lost functions since the possibility of improving the conduction of the spinal cord remains, especially with its incomplete impairment. It can be assumed that an improvement in the physical health indicator is associated with activation of neuronal plasticity and motor function during walking in the exoskeleton. This ef-

вает положительное влияние на адаптацию пациентов в социальной сфере и способствует расширению их возможностей в повседневной жизни [12, 15]. Таким образом, улучшение состояния психического здоровья пациентов в ходе реабилитации на основе ходьбы в экзоскелете «ЭкзоАтлет» свидетельствует об эффективности реабилитационных тренировок с применением данного инновационного роботизированного устройства.

Достоверное увеличение показателя МН sum наступило только после второго курса реабилитации, т. е. после того, как каждый пациент получил в течение 3 мес от 30 до 35 тренировок в экзоскелете. Первая сессия, состоящая из 15 тренировок, не повлияла на показатели качества жизни. Следует отметить, что в первую сессию к самостоятельной ходьбе в экзоскелете с опорой на трости и помощью ассистента пациенты перешли только после 8–10 занятий, включавших вертикализацию и стояние с опорой на костыли, затем ходьбу в брусках. На необходимость длительного реабилитационного периода, включающего не менее 30–40 тренировок, указывают многие исследователи, изучавшие возможность использования экзоскелета от разных производителей для оптимизации реабилитации после ПСМТ [16, 17].

Отсутствие изменений общего показателя физического компонента здоровья (PH sum) у участников КИ был ожидаемым. Так, не могло произойти увеличение исходно крайне низких показателей по шкалам «физическое функционирование» и «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», поскольку вопросы этих шкал опросника SF-36 предполагают возможность улучшения двигательной функции под влиянием лечения и реабилитации, а в нашем исследовании 80 % участников имели тяжелую степень повреждения спинного мозга (тип ASIA A — у 66.3 % и ASIA B — у 13.7 % пациентов). С позиций Международной классификации функционирования реабилитационный потенциал в отношении двигательной функции у такой категории пациентов либо отсутствует (ASIA A), либо расценивается как низкий (ASIA B) [18]. В то же время при распределении всей популяции участников КИ на группы с учетом давности травмы было установлено, что под влиянием реабилитации на основе тренировок в экзоскелете значимо возросла величина PH sum в группе 1, в которую вошли пациенты в восстановительном периоде ПСМТ (см. табл. 3). В этот период основной целью реабилитационных мероприятий является максимальное восстановление утраченных функций, так как сохраняется возможность

улучшения проводимости спинного мозга, особенно при его неполном повреждении. Можно предположить, что улучшение показателя, характеризующего состояние физического здоровья, связано с активацией нейрональной пластичности и двигательной функции в процессе ходьбы в экзоскелете. О таком эффекте сообщалось в нескольких исследованиях, проведенных в нашей стране и за рубежом [8, 19].

Необходимо отметить, что достоверные изменения изучаемых показателей во всех случаях

CONCLUSION

The findings of the study are as follows:

1. Patients with severe impairment of lower extremities function due to SCI define their quality of life associated with the physical component of health as low (PH sum = 34.9 points), quality of life associated with the psychological component as moderately reduced (MH sum = 56.1 points) in both recovery and late injury periods.

2. Comprehensive rehabilitation based on walking in the ExoAtlet powered exoskeleton contributes to improving the quality of life associated with the psychological component of health in patients with the consequences of spinal injury in the recovery and late periods.

3. The quality of life indicators associated with the physical component of health are not changed significantly during rehabilitation with the ExoAtlet powered exoskeleton in patients in the late period, while in the recovery period a statistically significant increase in the average score of physical health by SF-36 is recorded.

4. For patients with severe impairment of lower extremities function due to SCI (ASIA A and B), a walking-based rehabilitation program in an exoskeleton may be recommended. The program consists of two sessions of 15–20 trainings, taking into account the need for gradual adaptation to the training process during the first session.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

улучшения проводимости спинного мозга, особенно при его неполном повреждении. Можно предположить, что улучшение показателя, характеризующего состояние физического здоровья, связано с активацией нейрональной пластичности и двигательной функции в процессе ходьбы в экзоскелете. О таком эффекте сообщалось в нескольких исследованиях, проведенных в нашей стране и за рубежом [8, 19].

Необходимо отметить, что достоверные изменения изучаемых показателей во всех случаях

регистрировались только после 2 сессий тренировок с применением экзоскелета. Оценка отсроченных результатов на финальном, пятом визите показала, что достигнутый эффект сохранялся как минимум в течение месяца после окончания программы реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Пациенты с тяжелым нарушением функции нижних конечностей вследствие ПСМТ определяют свое качество жизни, связанное с физическим компонентом здоровья, как низкое (РН sum = 34.9 балла), качество жизни, связанное с психологическим компонентом — как умеренно сниженное (МН sum = 56.1 балла) как в восстановительный, так и в поздний периоды травмы.

2. Комплексная реабилитация на основе ходьбы в роботизированном экзоскелете «Экзо-Атлет» способствует повышению качества жизни, связанного с психологической составляющей

здоровья, у пациентов с последствиями спинальной травмы в восстановительный и поздний периоды.

3. Показатели качества жизни, связанные с физическим компонентом здоровья, существенно не меняются в ходе реабилитации с помощью роботизированного экзоскелета «ЭкзоАтлет» у пациентов в позднем периоде, тогда как в восстановительный период регистрируется статистически значимое увеличение средней балльной оценки уровня физического здоровья по SF-36.

4. Для пациентов с тяжелым нарушением функции нижних конечностей вследствие ПСМТ (типы ASIA A, B) может быть рекомендована программа реабилитации на основе ходьбы в экзоскелете, состоящая из двух сессий по 15–20 тренировок каждая, с учетом необходимости постепенной адаптации к тренировочному процессу в период первой сессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee B.B., Cripps R.A., Fitzharris M., Wing P.C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate // *Spinal Cord*. 2014. Vol. 52 (2). P.110–116.
2. Лобзин С.В., Мирзаева Л.М., Цинзерлинг Н.В. и др. Острое травматическое повреждение спинного мозга в Санкт-Петербурге. Эпидемиологические данные: частота, гендерные и возрастные особенности // *Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. 2019. Т. 11, № 2. С. 27–34. doi: 10.17816/mechnikov201911227-34.
3. Голик В.А., Мороз Е.Н., Погорелова С.А. Использование международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в экспертной неврологической практике // *Междунар. неврол. журн.* 2011. № 5 (43). С. 136–142.
4. Patel A.A., Dailey A., Brodke D.S. et al. Thoracolumbar spine trauma classification: The Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score system and case examples // *J. Neurosurg. Spine*. 2009. Vol. 10 (3). P. 201–206.
5. Ciriogliaro C.M., Myslinski M.J., La Fontaine M.F. et al. Bone loss at the distal femur and proximal tibia in persons with spinal cord injury: imaging approaches, risk of fracture, and potential treatment options // *Osteoporos. Int.* 2017. Vol. 28 (3). P. 745–765.
6. Gorgey A.S., Wade R., Sumrell R. et al. Exoskeleton training may improve level of physical activity after spinal cord injury: A case series // *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2017. Vol. 23 (3). P. 245–255.
7. Rapidi C.-A., Tederko P., Moslavac S. et al. Evidence-based position paper on physical and rehabilitation medicine (PRM) professional practice for persons with spinal cord injury. The European PRM position (UEMS

REFERENCES

1. Lee B.B., Cripps R.A., Fitzharris M., Wing P.C. (2014). The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology : update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*, 52 (2), 110–116.
2. Lobzin S.V., Mirzaeva L.M., Tsinzerling N.V. et al. (2019). Acute traumatic spinal cord injury in St. Petersburg. Epidemiological data: incidence rate, gender and age characteristics. *Herald of North-West Stare Medical University n.a. I.I. Mechnikov*, 11, 2, 27–34. doi: 10.17816/mechnikov201911227-34. In Russ.
3. Golyk V.A., Moroz Ye.N., Pogorelova S.A. (2011). Use of International Classification of Functioning, Disability and Health in expert neurological practice. *International Neurological Journal*, 5 (43), 136–142. In Russ.
4. Patel A.A., Dailey A., Brodke D.S. et al. (2009). Thoracolumbar spine trauma classification: The Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score system and case examples. *J. Neurosurg. Spine*, 10 (3), 201–206.
5. Ciriogliaro C.M., Myslinski M.J., La Fontaine M.F. et al. (2017). Bone loss at the distal femur and proximal tibia in persons with spinal cord injury: imaging approaches, risk of fracture, and potential treatment options. *Osteoporos Int.*, 28 (3), 745–765.
6. Gorgey A.S., Wade R., Sumrell R. et al. (2017). Exoskeleton training may improve level of physical activity after spinal cord injury: A case series. *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.*, 23 (3), 245–255.
7. Rapidi C.-A., Tederko P., Moslavac S. et al. (2018). Evidence-based position paper on physical and rehabilitation medicine (PRM) professional practice for persons with spinal cord injury. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur. J. Phys. and*

- PRM Section) // Eur. J. Phys. and Rehabil. Med. 2018. Vol. 54 (5). P. 797–807. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05374-1.
8. Mekki M., Delgado A.D., Fry A., Putrino D., Huang V. Robotic rehabilitation and spinal cord injury: A narrative review // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15 (3) P. 604–617. doi: 10.1007/s13311-018-0642-3.
 9. Карякин Н.Н., Белова А.Н., Сушин В.О. и др. Потенциальные преимущества и ограничения использования роботизированных экзоскелетов у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму: состояние вопроса // *Вестн. восстановительной медицины*. 2020. № 2 (96) С. 68–78. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-68-78.
 10. Перельман Н.Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2019. № 2 (72). С. 112–119.
 11. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сорочка В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // *Науч.-практ. ревматология*. 2008. № 1. С. 36–48.
 12. Хайбуллина З.Р., Сахабутдинова А.Р., Кутлиахметов Н.С. Система поэтапного восстановительного лечения и оценка качества жизни пациентов с травматической болезнью спинного мозга // *Мед. вестн. Башкортостана*. 2010. Т. 5, № 4. С. 123–127.
 13. Esquenazi A., Talaty M., Packel A., Saulino M. The ReWalk powered exoskeleton to restore ambulatory function to individuals with thoracic-level motor-complete spinal cord injury // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2012. Vol. 91 (11). P. 911–921.
 14. Baunsgaard C.B., Nissen U.V., Brust A.K. et al. Gait training after spinal cord injury: safety, feasibility and gait function following 8 weeks of training with the exoskeletons from Ekso Bionics // *Spinal Cord*. 2018. Vol. 56 (2). P. 106–116.
 15. Нестерова И.Н., Прудникова О.Г. Оценка психоэмоционального состояния больных с последствиями повреждения спинного мозга // *Гений ортопедии*. 2017. Т. 23. № 4. С. 439–443. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-439-443.
 16. Sczesny-Kaiser M., Höffken O., Aach M. et al. HAL exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2015. Vol. 12. Article numb.: 68.
 17. Baunsgaard C.B., Nissen U.V., Brust A.K. et al. Exoskeleton gait training after spinal cord injury: An exploratory study on secondary health conditions // *J. Rehabil. Med.* 2018. Vol. 50 (9). P. 806–813.
 18. Бодрова Р.А. Определение реабилитационного потенциала у лиц, перенесших травму спинного мозга, с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // *Вестн. восстановительной медицины*. 2015. № 4 (68). С. 13–22.
 19. Ткаченко П.В., Даминов В.Д., Карпов О.Э. Использование экзоскелета в комплексной реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой // *Вестн. восстановительной медицины*. 2017. № 2 (78). С. 126–132.
 20. *Rehabil. Med.*, 54 (5), 797–807. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05374-1.
 8. Mekki M., Delgado A.D., Fry A., Putrino D., Huang V. (2018). Robotic rehabilitation and spinal cord injury: A narrative review. *Neurotherapeutics*, 15 (3), 604–617. doi: 10.1007/s13311-018-0642-3.
 9. Karjakin N.N., Belova A.N., Sushin V.O. et al. (2020). Potential benefits and limitations of robotic exoskeletons usage in patients with spinal cord injury: a review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 2 (96), 68–78. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-68-78.
 10. Perelman N.L. (2019). History and methodological basis of quality of life conception. *Physiology and Pathology of Restoration*, 2 (72), 112–119.
 11. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. (2008). Population indicators of quality of life according to the SF-36 Questionnaire (results of the MIRAGE multi-center study of the quality of life). *Rheumatology Science and Practice*, 1, 36–48. In Russ.
 12. Khaibullina Z.R., Sachabutdinova A.R., Kutliakhmetov N.S. (2010). The milestone system of restorative treatment and evaluation of the quality of life of patients with traumatic disease of spinal cord. *Bashkortostan Medical Journal*, 5 (4), 123–127.
 13. Esquenazi A., Talaty M., Packel A., Saulino M. (2012). The ReWalk powered exoskeleton to restore ambulatory function to individuals with thoracic-level motor-complete spinal cord injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 91 (11), 911–921.
 14. Baunsgaard C.B., Nissen U.V., Brust A.K. et al. (2018). Gait training after spinal cord injury: safety, feasibility and gait function following 8 weeks of training with the exoskeletons from Ekso Bionics. *Spinal Cord*, 56 (2), 106–116.
 15. Nesterova I.N., Prudnikova O.G. (2017). Assessment of psychoemotional state in patients with consequences of spinal cord injury. *Genij Ortopedii*, 23, 4, 439–443. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-439-443.
 16. Sczesny-Kaiser M., Höffken O., Aach M. et al. (2015). HAL exoskeleton training improves walking parameters and normalizes cortical excitability in primary somatosensory cortex in spinal cord injury patients. *J. Neuroeng. Rehabil.*, 12, 68.
 17. Baunsgaard C.B., Nissen U.V., Brust A.K. et al. (2018). Exoskeleton gait training after spinal cord injury: An exploratory study on secondary health conditions. *J. Rehabil. Med.*, 50 (9), 806–813.
 18. Bodrova R.A. (2015). Assessing of rehabilitation potential of patients with spinal cord injury using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 4 (68), 13–22.
 19. Tkachenko P.V., Daminov V.D., Karpov O.E. (2017). Application of ExoAtlet exoskeleton in complex rehabilitation of the spinal cord injury patients. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 2 (78), 126–132. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Gvozdareva Mariya Andreyevna — Head, Physiotherapeutic Department, Physiotherapist of High Certificate, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гвоздарева Мария Андреевна — заведующий физиотерапевтическим отделением, врач-физиотерапевт высшей категории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Илясова Екатерина Сергеевна — врач-физиотерапевт высшей категории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Дроздов Георгий Олегович — врач — мануальный терапевт, старший лаборант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Карева Нина Петровна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Образец цитирования: Гвоздарева М.А., Илясова Е.С., Дроздов Г.О., Карева Н.П. Влияние реабилитационных тренировок в роботизированном экзоскелете на качество жизни пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 17–29.

Илясова Екатерина Сергеевна — Physiotherapist of High Certificate, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan.

Drozdov Georgy Olegovich — Manual Therapist, Senior Laboratory Assistant, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan.

Kareva Nina Petrovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Y.L. Tsivyan.

Citation example: Gvozдарева М.А., Илясова Е.С., Дроздов Г.О., Карева Н.П. (2020). Effects of rehabilitation training in robotic exoskeleton on the quality of life of patients with spinal cord injury. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 17–29.



Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата

Визер А.А., Ивановская Е.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate

Vizer A.A., Ivanovskaya E.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты исследования условий проведения анализа активной фармацевтической субстанции (АФС) висмута субсалицилата методом инверсионной вольтамперометрии. Данный метод не является фармакопейным, но широко используется для анализа соединений висмута в других объектах. Изучено влияние основных параметров метода, в частности, начала и скорости развертки, времени и потенциала накопления, на количественное определение иона висмута в исследуемой АФС. Зависимость количественных показателей вольтамперометрического пика от начала развертки не выявлена. При изменении скорости развертки в диапазоне от 60 до 120 с высота пика изменяется пропорционально значению скорости. Определен оптимальный диапазон скорости накопления анализируемого вещества на электроде, что позволяет изменять данный параметр в ходе проведения испытания. Наибольший интерес для исследования представляет потенциал накопления, так как этот параметр оказывает наибольшее влияние на количественные характеристики пика.

Таким образом, метод инверсионной вольтамперометрии может применяться для анализа активной фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

Ключевые слова: висмута субсалицилат, инверсионная вольтамперометрия, активная фармацевтическая субстанция.

ABSTRACT

The results of the study of the conditions for the analysis of active pharmaceutical substance (APS) of bismuth subsalicylate by the method of stripping voltammetry are presented. This method is not pharmacopoeial, but it is widely used for the analysis of bismuth compounds in other objects. The influence of the main parameters of the method, in particular, the beginning and rate of a sweep, the time and potential of accumulation, on the quantitative determination of the bismuth ion in the studied APS was investigated. The dependence of the quantitative indicators of the voltammetric peak on the beginning of the sweep was not revealed. When the sweep rate changes from 60 to 120 s, the peak height changes in proportion to the rate value. The optimal range of the analyte accumulation rate on the electrode was determined, which allows changing this parameter during the test. The accumulation potential is of the greatest interest for research since this parameter has the greatest influence on the quantitative characteristics of the peak.

Thus, the method of stripping voltammetry can be used to analyze the active pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate.

Keywords: bismuth subsalicylate, stripping voltammetry, active pharmaceutical substance.

Поступила 18.06.2020
Принята 25.07.2020

Автор, ответственный за переписку
Визер Анна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: anna.wieser@mail.ru

Received 18.06.2020
Accepted 25.07.2020

Corresponding author
Vizer Anna Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: anna.wieser@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Активная фармацевтическая субстанция висмута субсалицилата применяется в медицине с 1900 г. и зарекомендовала себя как эффективное средство при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. Механизм действия основан на сочетании нескольких эффектов. Антацидный эффект висмута субсалицилата основан на прижигающем действии ионов висмута для формирования защитного слоя на поверхности язв, а также связывания энтеротоксинов, в то время как салицилат стимулирует образование простагландинов и слизи и секретирование бикарбонат-ионов в желудке. Также противовоспалительный эффект ассоциирован с антимикробным действием в отношении *Helicobacter pylori*, точный механизм которого на сегодняшний день не изучен. Кроме того, висмут связывает энтеротоксины и обеспечивает их выведение, поскольку не всасывается из кишечника, а салицилат-ион ингибирует образование простагландина в кишечнике и выделение хлорид-ионов. Эти эффекты обеспечивают противодиарейное действие лекарственного средства [2].

Несмотря на то, что висмута субсалицилат широко применяется в мире, в настоящее время лекарственные препараты, содержащие данное действующее вещество, не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Для прохождения процедуры государственной регистрации необходимо составление проекта нормативной документации, включающего требования и методики контроля качества лекарственного средства. Частные фармакопейные статьи фармацевтической субстанции висмута субсалицилата и различных его лекарственных форм присутствуют в мировых фармакопеях, например, в Европейской фармакопее и Фармакопее США [3, 4]. В соответствии с фармакопейными статьями, количественное определение анализируют методом комплексонометрического титрования. Данные методики имеют как преимущества, так и недостатки. Висмута субсалицилат практически не растворим в воде, что затрудняет пробоподготовку. Для перевода висмута в растворенное вещество из навесок, применяемых в анализе, требуются агрессивные условия (термическое разложение, нагревание в растворах минеральных кислот) и длительное время.

Для простого и воспроизводимого анализа металлов в образцах различной природы широко применяется инверсионная вольтамперометрия. Суть этого метода, не являющегося фармакопей-

INTRODUCTION

The active pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate has been used in medicine since 1900 and has established itself as an effective agent in the treatment of various diseases of the gastrointestinal tract [1]. The mechanism of action is based on a combination of several effects. The antacid effect of bismuth subsalicylate is based on the cauterizing action of bismuth ions to form a protective layer on the surface of ulcers, as well as to bind enterotoxins, while salicylate stimulates the production of prostaglandins and mucus, and secretion of bicarbonate ions in the stomach. Also, the antiulcer effect is associated with antimicrobial action against *Helicobacter pylori*, the exact mechanism of which has not yet been studied. In addition, bismuth binds enterotoxins and ensures their excretion since it is not absorbed from the intestine, and the salicylate ion inhibits the formation of prostaglandin in the intestine and the release of chloride ions. These effects provide the antidiarrheal action of the drug [2].

Despite the fact that bismuth subsalicylate is widely used in the world, currently medicinal preparations containing this active substance are not registered on the Russian Federation territory. To go through the state registration procedure, it is necessary to draw up a regulatory documentation draft including the requirements and methods of quality control of the medicinal product. Individual monographs of the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate and its various dosage forms are present in the world pharmacopoeias, for example, in the European Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia [3, 4]. In accordance with the pharmacopoeial articles, the quantitative determination is analyzed by complexometric titration. These techniques have both advantages and disadvantages. Bismuth subsalicylate is practically insoluble in water, which complicates sample preparation. To convert bismuth into a solute from weighed sample used in the analysis, aggressive conditions (thermal decomposition, heating in mineral acid solutions) and a long time are required.

Stripping voltammetry is widely used for simple and reproducible analysis of metals in samples of various natures. The essence of this method which is not a pharmacopoeial one consists of the preliminary accumulation of an analyte by electrolysis on an electrode, followed by its electrochemical dissolution at a linearly decreasing potential. The preliminary accumulation is carried out by cathodic polarization at a stationary electrode (for the determination of cations) with subsequent anodic dissolution [5]. This

ным, заключается в предварительном накоплении анализируемого вещества путем электролиза на электроде с последующим электрохимическим его растворением при линейно снижающемся потенциале. Предварительное накопление осуществляется катодной поляризацией на стационарном электроде (для определения катионов) с последующим анодным растворением [5]. Данный метод применяется в том числе для анализа крайне малых количеств катионов металлов, что особенно ценно при анализе труднорастворимых соединений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследований применялась субстанция висмута субсалицилата производства ФГБУ Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН (Новосибирск, номер серии 000001). Измерения проводились на электрохимическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томьаналит», г. Томск) с использованием программного обеспечения VALabTx, поставляемого в комплекте. Анализ осуществлялся в двухэлектродной ячейке, в качестве рабочего электрода использовался ртутный пленочный электрод (амальгамный), в качестве электрода сравнения — хлорсеребряный. Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа». В качестве растворителя для приготовления раствора висмута субсалицилата и основного фонового электролита применялся водный раствор, содержащий 0.2 М азотной кислоты и 0.2 М натрия нитрата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основных параметров электрохимического анализатора, влияющих на сигнал, были выбраны начало и скорость развертки, время и потенциал накопления. Анализ осуществлялся путем внесения аликвоты 50 мкл раствора с концентрацией висмута субсалицилата 20 мг/л в раствор фонового электролита после регистрации вольтамперограммы фона. Типичная вольтамперограмма фонового электролита и пробы представлена на рис. 1.

Начало развертки. Для работы была выбрана постоянноточковая форма развертки потенциала, которая является наиболее распространенной

method is also used for the analysis of extremely small amounts of metal cations, which is especially valuable in the analysis of sparingly soluble compounds.

AIM OF THE RESEARCH

Study of the influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate.

MATERIALS AND METHODS

As an object of research, we used a bismuth subsalicylate substance produced by the Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry (Novosibirsk, series number 000001). The measurements were carried out on a TA-4 electrochemical analyzer (Tomanalit, Tomsk) using the VALabTx software supplied in the kit. The analysis was carried out in a two-electrode cell, a mercury film electrode (amalgam) was used as a working electrode, and a silver chloride electrode was used as a reference electrode. All reagents used had the qualification “chemically pure” or “pure for analysis”. An aqueous solution containing 0.2 M nitric acid and 0.2 M sodium nitrate was used as a solvent for preparing a solution of bismuth subsalicylate and the main supporting electrolyte.

RESULTS AND DISCUSSION

As the main parameters of the electrochemical analyzer that affect the signal, we chose the beginning and rate of the sweep, time and accumulation potential. The analysis was carried out by introducing an aliquot of 50 μ l of a solution with a bismuth subsalicylate concentration of 20 mg/l into the supporting electrolyte solution after recording the background voltammogram. A typical voltammogram of the background electrolyte and sample is shown in Fig. 1.

The beginning of the sweep. For work, a constant-current form of a potential sweep was chosen, which is the most common in voltammetric analysis. The beginning and the end of the sweep are usually chosen so that the registration area necessarily includes the signal of the analyte, and also the amalgam of the electrodes is preserved without the metal going into solution. In a preliminary analysis, it was found that the signal of the bismuth ion is observed in the region of the potential value of about 0.1. When the value of the beginning of the sweep was changed, no clear dependence of the signal value (peak height) on the potential at the beginning of the sweep was observed (Table 1).

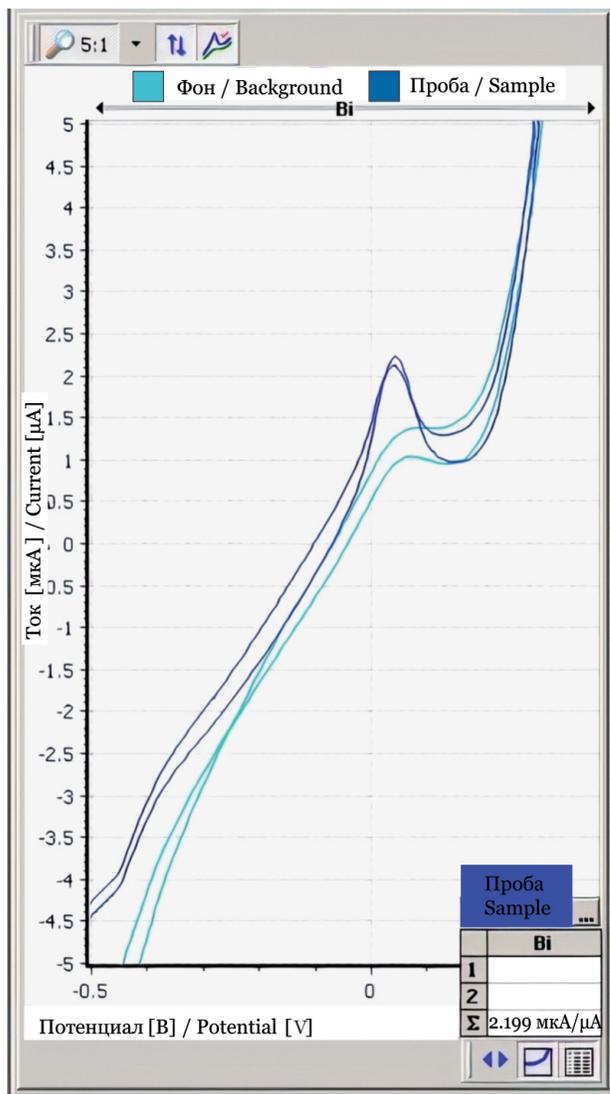


Рис. 1. Типичная вольтамперограмма висмута субсалицилата
Fig. 1. Typical voltammogram of bismuth subsalicylate

в вольтамперометрическом анализе. Начало и конец развертки обычно выбирают таким образом, чтобы область регистрации обязательно включала сигнал анализируемого вещества, а также сохранялась амальгама электродов без перехода металла в раствор. При предварительном анализе было установлено, что сигнал иона висмута наблюдается в области значения потенциала около 0.1. При изменении значения начала развертки не наблюдалось четкой зависимости величины сигнала (высота пика) от потенциала в начале развертки (табл. 1).

Скорость развертки. Исследование влияния скорости развертки показало, что скорость развертки менее 60 с приводит к искажению формы пика. В диапазоне скорости развертки от 60 до 120 с высота пика меняется пропорционально,

Rate of the sweep. A study of the influence of the sweep rate showed that a sweep rate of less than 60 s leads to a distortion of the peak shape. In the range of the sweep rate from 60 to 120 s, the peak height changes proportionally, the dependence of the peak height on the sweep time is almost linear (Table 2, Fig. 2, 3).

Accumulation time. The accumulation time of the analyte in the sample is selected depending on the concentration of the analyte in the sample. The dependence of the signal value on the time of accumulation on the electrode cannot be linear in the entire range since the electrode surface is limitedly saturated. In addition, excessive accumulation time slows down the study, which can be critical in rapid analysis. According to the data presented in Table 3, the dependence of the peak

Таблица 1. Значения высоты пика, полученные при изменении начала развертки**Table 1.** Peak height values obtained by changing the beginning of the sweep

Начало развертки, В / Beginning point of the sweep, V	Высота пика, мкА / Peak height, μA
-0.4	1.043
-0.5	1.147
-0.6	1.024
-0.7	0.914
-0.8	0.871
-0.9	0.975
-1.0	1.012
-1.1	0.959
-1.2	1.096

зависимость высоты пика от времени развертки практически линейна (табл. 2, рис. 2, 3).

Время накопления. Время накопления определяемого вещества в пробе выбирают в зависимости от концентрации анализируемого вещества в пробе. Зависимость величины сигнала от времени накопления на электроде не может быть линейной во всем диапазоне, поскольку поверхность электрода ограничено насыщается. Кроме того, избыточное время накопления замедляет проведение исследования, что может быть критично при экспресс-анализе. Согласно данным, представленным в табл. 3, зависимость высоты пика от времени накопления является практически линейной. Время накопления свыше 180 с было признано нецелесообразным в рамках данной задачи, так как методика предназначена для количественного определения, что предполагает относительно высокую концентрацию действующего вещества. Поскольку в вольтамперометрическом анализе допускается изменение времени накопления на электроде в рамках методики, возможность изменять время в диапазоне от 60 до 180 с является важным фактором оптимизации анализа.

Потенциал накопления. Потенциал рабочего электрода должен обеспечивать наиболее полное накопление иона висмута на поверхности электрода и получение аналитического сигнала тока растворения. Значения высоты пика при по-

height on the accumulation time is practically linear. An accumulation time of more than 180 s was found to be inappropriate for this task since the technique is intended for quantitative determination, which assumes a relatively high concentration of the active substance. Since voltammetric analysis allows the change in the accumulation time on the electrode within the framework of the procedure, the ability to change the time in the range from 60 to 180 s is an important factor in optimizing the analysis.

Accumulation potential. The potential of the working electrode should ensure the most complete accumulation of bismuth ion on the electrode surface and obtain an analytical signal of the dissolution current. The peak height values at an accumulation potential from -0.8 to -2.5 V are presented in Table 4. The data array contains groups of values corresponding to the usual dependence of the signal magnitude on the storage potential. It should be noted that obtaining a data array in a large range of values of the accumulation potential is immediately difficult since the electrode is saturated, which requires washing the film. In voltammetric analysis on a TA-4 device, it is recommended to select the analysis conditions so that the peak height does not exceed 3.0–3.5 μA [6]. Since the influence of the accumulation potential on the peak height is quite pronounced, it is necessary to pay attention to this fact when implementing the method.

Таблица 2. Значения высоты пика, полученные при изменении скорости развертки**Table 2.** Peak height values obtained by changing the sweep rate

Скорость развертки, с / Sweep rate, s	Высота пика, мкА / Peak height, μA
60	0.512
80	0.729
100	1.066
120	1.294

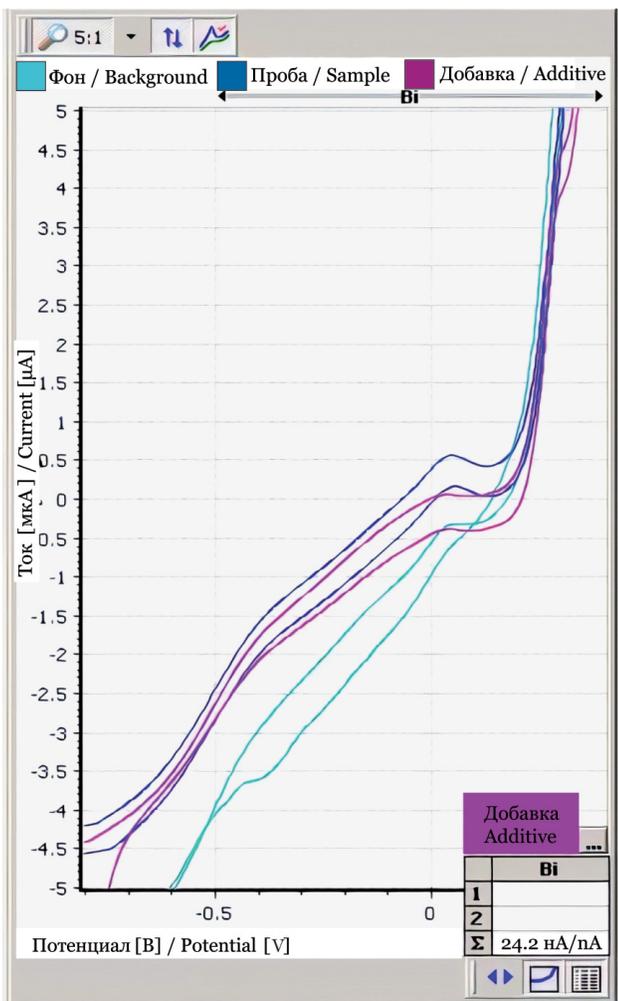


Рис. 2. Вольтамперограмма висмута субсалицилата при времени развертки 20 с

Fig. 2. Voltammogram of bismuth subsalicylate at a sweep time of 20 s

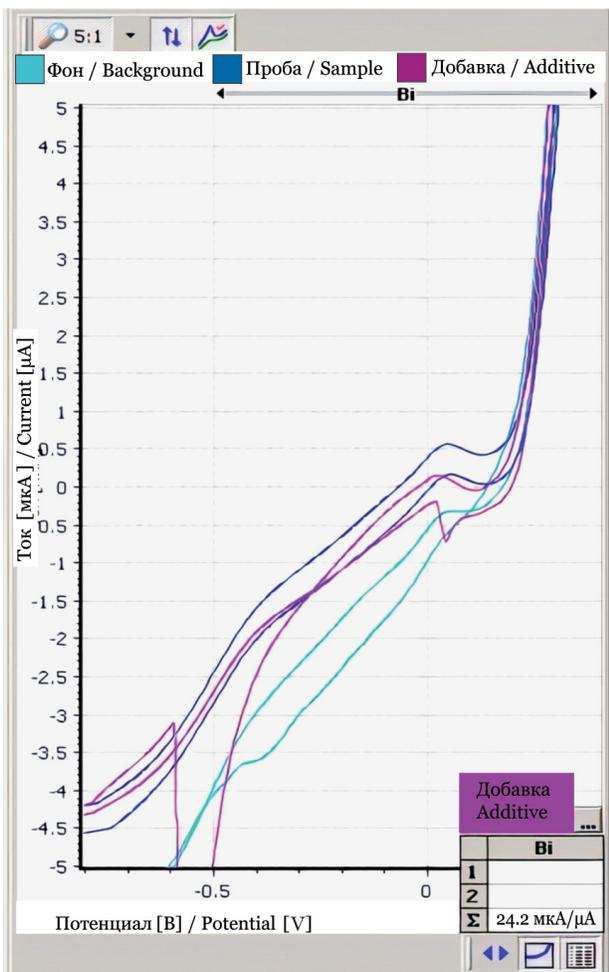


Рис. 3. Вольтамперограмма висмута субсалицилата при времени развертки 40 с

Fig. 3. Voltammogram of bismuth subsalicylate at a sweep time of 20 s

тенциале накопления от -0.8 до -2.5 В представлены в табл. 4. В массиве данных присутствуют группы значений, отвечающих обычной зависимости величины сигнала от потенциала накопления. Необходимо отметить, что получение массива данных в большом диапазоне значений потенциала накопления одновременно затруднено, так как происходит насыщение электрода, требующее отмывки пленки. При вольтамперометри-

According to the results of the study, when analyzing bismuth in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate by the method of stripping voltammetry under the described conditions, all the regularities usual for the method are preserved. The identified limitations are associated more with the expediency and convenience of the analysis than with any difficulties in reproducing the method itself. The most critical parameter of the method in the

Таблица 3. Значения высоты пика, полученные при изменении времени накопления

Table 3. Peak height values obtained by changing the accumulation time

Время накопления, с / Accumulation time, s	Высота пика, мкА / Peak height, μA
60	0.608
90	0.655
120	0.724
180	0.800

Таблица 4. Значения высоты пика, полученные при изменении потенциала накопления
Table 4. Peak height values obtained by changing the accumulation potential

Потенциал накопления, В / Accumulation potential, V	Высота пика, мкА / Peak height, μ A
-0.8	1.712
-0.9	1.837
-1.0	1.943
-1.1	2.093
-1.2	2.592
-1.3	3.029
-1.4	1.363
-1.5	1.634
-1.6	1.938
-1.7	2.062
-1.8	2.158
-1.9	2.290
-2.0	2.553
-2.1	2.975
-2.2	3.095
-2.3	3.468
-2.4	3.569
-2.5	3.540

ческом анализе на приборе ТА-4 рекомендуется подбирать условия анализа таким образом, чтобы высота пика не превышала 3.0–3.5 мкА [6]. Так как влияние потенциала накопления на высоту пика достаточно выражено, при реализации методики необходимо обращать внимание на данный факт.

Согласно результатам исследования, при анализе висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата методом инверсионной вольтамперометрии в описанных условиях сохраняются все обычные для метода закономерности. Выявленные ограничения связаны скорее с целесообразностью и удобством анализа, чем с какими-либо трудностями воспроизведения самого метода. Наиболее критичным параметром метода при анализе иона висмута является потенциал накопления, приводящий к крайне выраженному количественному изменению аналитического сигнала, что и отражает специфичность и избирательность данного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобранные условия (начало и скорость развертки, время и потенциал накопления) дают возможность количественного и качественного определения висмута субсалицилата с помощью

analysis of the bismuth ion is the accumulation potential which leads to an extremely pronounced quantitative change in the analytical signal, which reflects the specificity and selectivity of this method.

CONCLUSION

The selected conditions (the beginning point and rate of the sweep, the time and accumulation potential) make it possible to quantitatively and qualitatively determine bismuth subsalicylate using an electrochemical method. In general, stripping voltammetry has great potential for use as a method for the quantitative determination of bismuth in the active pharmaceutical ingredient of bismuth subsalicylate.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

электрохимического метода. В целом инверсионная вольтамперометрия имеет большой потенциал для применения в качестве метода количественного определения висмута в активной фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bierer D.W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // *Rev. Infect. Dis.* 1990 Vol. 12 (1). P. S3–S8. doi: 10.1093/clinids/12.supplement_1.s3.
2. McQuaid K.R. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Ch. 62) // B.G. Katzung, A.J. Trevor. *Basic and Clinical Pharmacology* 13th ed. San Francisco, McGraw-Hill Medical, 2014.
3. Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) // *European Pharmacopoeia 9.0*. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Council of Europe. 2016. Vol. 2. P. 1854.
4. The United States Pharmacopeia 41. National Formulary 36 / The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville (MD), 2018. Vol. 1. P. 536–539.
5. Хенце Г. Полярография и вольтамперометрия. Теоретические основы и аналитическая практика / пер. с нем. А.В. Гармаша, А.И. Каменева. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. 284 с.
6. Пособие по освоению метода инверсионной вольтамперометрии и работы на вольтамперометрическом анализаторе TA-Lab. URL: <https://docplayer.ru/80492246-Posobie-po-osvoeniyu-metoda-inverсионnoy-voltamperometrii-i-raboty-na-voltamperometricheskom-analizatore-ta-lab.html>. Дата обращения: 15.09.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визер Анна Александровна — аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ивановская Елена Алексеевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Визер А.А., Ивановская Е.А. Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 30–37.

REFERENCES

1. Bierer D.W. (1990). Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (1), S3–S8. doi: 10.1093/clinids/12.supplement_1.s3.
2. McQuaid K.R. (2014). Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases (Chapter 62). In: Katzung B.G., Trevor A.J.(eds.) *Basic and Clinical Pharmacology*. 13th ed. San Francisco, McGraw-Hill Medical.
3. Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) (2016). In *European Pharmacopoeia 9.0*. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Council of Europe. 2, p. 1854.
4. The United States Pharmacopeia 41. National Formulary 36 (2018). In *The United States Pharmacopoeial Convention*. Rockville (MD). 1, pp. 536–539.
5. Hentze G. (2008). *Polarography and Voltammetry. Theoretical Foundations and Analytical Practice* (A.V. Garmash, A.I. Kamenev, Trans.). Moscow, 284 p. In Russ.
6. A guide for mastering the method of stripping voltammetry and working on a voltammetric analyzer. TA-Lab. Retrieved September 15, 2020 from <https://docplayer.ru/80492246-Posobie-po-osvoeniyu-metoda-inverсионnoy-voltamperometrii-i-raboty-na-voltamperometricheskom-analizatore-ta-lab.html>. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Vizer Anna Aleksandrona — Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

Ivanovskaya Elena Alekseevna — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Vizer A.A., Ivanovskaya E.A. (2020). The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 30–37.

Применение аскорбата лития у лиц среднего возраста с когнитивной дисфункцией

Янко Е.В.¹, Пепеляев Е.Г.², Ведмедь Г.Н.³, Семенов В.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Минобрнауки России

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн» (Кемерово)

Use of lithium ascorbate in middle-aged individuals with cognitive dysfunction

Yanko E.V.¹, Pepelyaev E.G.², Vedmed G.N.³, Semenov V.A.²

¹Kemerovo State University

²Kemerovo State Medical University

³Kuzbass Clinical Hospital for War Veterans (Kemerovo)

АННОТАЦИЯ

В исследовании, посвященном оценке применения аскорбата лития в терапии когнитивной дисфункции, участвовали 200 пациентов с цереброваскулярной болезнью (средний возраст — 52 года, 92 мужчины, 108 женщин). Участники были разделены на две группы: основную ($n = 100$) — стандартная терапия (сосудистая, ноотропная) + аскорбат лития (в дозе 780 мг/сут) и контрольную ($n = 100$) — только стандартная терапия. Лечение продолжалось в течение 2 мес. У всех пациентов определяли уровень Li в волосах, содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови, оценивали нейропсихологический статус до и после лечения.

Выявлено, что применение аскорбата лития в комбинации со стандартной терапией способствовало достоверному повышению работоспособности, уровня BDNF, улучшению настроения, а также повышению качества жизни пациентов основной группы.

Ключевые слова: когнитивная функция, нейропсихологическое тестирование, BDNF, литий.

ABSTRACT

A study evaluating the use of lithium ascorbate in the treatment of cognitive dysfunction involved 200 patients with cerebrovascular disease (mean age 52 years, 92 men, 108 women). Participants were divided into two groups: main ($n = 100$) — conventional therapy (vascular, nootropic) + lithium ascorbate (at a dose of 780 mg/day) and control ($n = 100$) — conventional therapy only. The treatment continued for 2 months. In all patients, the level of Li in the hair, the amount of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood plasma, and the neuropsychological status were assessed before and after treatment.

It was found that the use of lithium ascorbate in combination with conventional therapy contributed to a significant increase in working efficiency, BDNF level, to mood improvement, as well as an increase in the quality of life of patients in the main group.

Keywords: cognitive function, neuropsychological testing, BDNF, lithium.

Поступила 14.05.2020

Принята 30.05.2020

Автор, ответственный за переписку

Пепеляев Евгений Геннадьевич: ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

E-mail: nevrorep@yandex.ru

Received 14.05.2020

Accepted 30.05.2020

Corresponding author

Pepelyaev Evgeniy Gennadievich: Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.

E-mail: nevrorep@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные функции представляют собой наиболее сложно организованные функции головного мозга, отвечающие за двигательные навыки, память, речь, мышление, восприятие, внимание, с помощью которых осуществляется контакт и взаимодействие человека с окружающим миром. В настоящее время в современной медицине проблема нарушения когнитивной функции является одной из наиболее значимых и актуальных.

Одна из важных задач современного здравоохранения — замедление прогрессирования когнитивных нарушений, в частности, перехода от легких когнитивных нарушений к умеренным. Однако достаточно тревожным является то, что до 24 % лиц старше 60 лет имеют изменения, соответствующие критериям умеренных когнитивных нарушений [1]. Важно отметить, что у 10–15 % пациентов с проявлениями умеренных когнитивных нарушений развивается деменция в течение одного года, приводящая к частичной или полной утрате самостоятельности и возможности самообслуживания в социально-бытовой и профессиональной сферах [2].

В современных международных классификациях отсутствует понятие «легкие» когнитивные нарушения, а статистически учитываются только умеренные когнитивные нарушения и деменция. Поскольку легкие когнитивные нарушения не оказывают влияния на социальную, бытовую и профессиональную деятельность пациента, их очень трудно объективизировать. Однако не своевременно диагностированные легкие когнитивные нарушения плавно трансформируются в «умеренные» и затем в деменцию [3].

При использовании стандартных нейропсихологических методов диагностики легкие когнитивные нарушения не всегда очевидны. Во многих случаях даже не фиксируется достоверных отклонений от среднестатистических нормативов. Тем не менее у пациентов могут проявляться отдельные симптомы, такие как быстрая утомляемость при обычной умственной деятельности, невнимательность, повышенная забывчивость, затруднение в сосредоточении над чем-либо. Кроме того, пациент, критично оценивающий снижение своих интеллектуальных способностей, по сравнению с исходным уровнем, может предъявлять субъективные жалобы, в связи с чем перед проведением терапии, направленной на улучшение когнитивных функций, необходимо оценить его эмоциональный статус с целью исключения депрессии [4, 5].

INTRODUCTION

Cognitive functions are the most complexly organized functions of the brain, that are responsible for motor skills, memory, speech, thinking, perception, attention, with the help of which a person's contact and interaction with the outside world is carried out. Currently, in modern medicine, the problem of cognitive function impairment is one of the most significant and urgent.

One of the important tasks of modern health care is to slow down the progression of cognitive impairments, in particular, the transition from mild to moderate cognitive aberrations. However, it is quite alarming that up to 24% of individuals over 60 years have changes that meet the criteria for moderate cognitive impairments [1]. It is important to note that in 10–15% of patients with manifestations of moderate cognitive aberrations, a dementia develops within one year, leading to a partial or complete loss of the autonomy and possibility of self-care in the social, domestic and professional spheres [2].

In modern international classifications, the concept of mild cognitive impairment is absent, and only moderate cognitive impairments and dementia are statistically taken into account. Since mild cognitive impairments do not affect the patient's social, everyday and professional activities, it is very difficult to objectify them. However, not timely diagnosed mild cognitive impairments gradually transform into moderate and then into dementia [3].

When using conventional neuropsychological diagnostic methods, mild cognitive impairments are not always obvious. In many cases, the reliable deviations from the average statistical standards are not even recorded. Nevertheless, patients may show individual symptoms, such as easy fatigability during normal mental activity, inattention, increased forgetfulness, difficulty in concentrating on anything. In addition, a patient who critically evaluates the decrease in his intellectual abilities, compared with the baseline level, may present subjective complaints, and therefore, before starting therapy aimed at improving cognitive functions, it is necessary to assess his emotional status in order to exclude depression [4, 5].

Impairment of cognitive function is facilitated by a wide variety of mental disorders which are caused not only by organic brain damage, but also by metabolism abnormalities, including an elemental dysmetabolism [6]. Any changes in the elemental composition resulting from the impact of various factors can lead to a wide range of disor-

Нарушению когнитивной функции способствует многочисленное разнообразие психических расстройств, которые обусловлены не только органическим поражением головного мозга, но и нарушением обменных процессов, в том числе и элементного состава [6]. Любые изменения в элементном составе, возникшие в результате воздействия различных факторов, могут приводить к широкому спектру нарушений в живом организме [7]. В настоящее время вопрос воздействия микроэлементов на когнитивную функцию является актуальным.

Среди факторов, способных контролировать метаболизм клеток головного мозга в условиях гипоксии, выделяют нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), действие которого осуществляется через LNGFR и TrkB-рецепторы [8]. Нейротрофический фактор головного мозга обладает широким рядом функциональных свойств и нейропластичностью, т. е. способствует выживанию клеток головного мозга; принимает участие в дифференцировке нейронов, синаптогенезе и нейропротекции в период развития [9]. Активность и содержание BDNF зависят не только от уровней пептидных факторов и аминокислот [10], но и от обеспеченности пациента микроэлементами, в том числе литием [11, 12]. В исследованиях *in vitro* [13] и *in vivo* [13, 14] было установлено, что аскорбат лития может проявлять адаптогенный и нейропротекторный эффекты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка применения аскорбата лития у пациентов среднего возраста с когнитивной дисфункцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 200 пациентов с цереброваскулярной болезнью. Средний возраст — 52 года, 92 мужчины и 108 женщин. Участники исследования были разделены на две группы:

1) основная ($n = 100$) — стандартная терапия (сосудистая, ноотропная) + аскорбат лития в дозе 780 мкг/сут в течение 2 мес;

2) контрольная ($n = 100$) — только стандартная терапия (сосудистая, ноотропная), также в течение 2 мес.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, трудовому и образовательному статусу, вредным привычкам, качеству жизни, показателям нейропсихологического тестирования, уровню BDNF и лития. Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были беременность, период лактации, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, острых нарушений мозгового

циркуляции в живом организме [7]. Currently, the issue of the impact of trace elements on cognitive function is relevant.

Among the factors that can control the metabolism of brain cells under the conditions of hypoxia, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is distinguished, which acts through LNGFR and TrkB receptors [8]. The brain-derived neurotrophic factor has a wide range of functional properties and neuroplasticity, i.e., it promotes the survival of brain cells; takes part in the differentiation of neurons, synaptogenesis and neuroprotection during development [9]. An activity and amount of BDNF depend not only on the levels of peptide factors and amino acids [10], but also on the provision of the patient with micronutrients, including lithium [11, 12]. In studies *in vitro* [13] and *in vivo* [13, 14], it was found that lithium ascorbate can exhibit adaptogenic and neuroprotective effects.

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the use of lithium ascorbate in middle-aged patients with cognitive dysfunction.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 200 patients with cerebrovascular disease. The median age was 52 years old, 92 men and 108 women. The study participants were divided into two groups:

1) main ($n = 100$) — conventional therapy (vascular, nootropic) + lithium ascorbate at a dose of 780 μg / day for 2 months;

2) control ($n = 100$) — only conventional therapy (vascular, nootropic), also for 2 months.

The groups were comparable in terms of gender, age, work and educational status, bad habits, quality of life, neuropsychological testing indicators, BDNF and lithium levels. All participants signed informed consent to participate in the study.

The exclusion criteria were pregnancy, lactation period, a craniocerebral trauma, acute cerebrovascular accidents in the history, severe diabetes mellitus, hepatic, renal, cardiovascular failure, and oncological diseases.

To assess the neuropsychological status in the groups, the following were used: the Quality of life Questionnaire (neurological module), the Beck Depression Inventory (BDI), the method of A.R. Luria (10 words), the Schulte Table, the Mini Mental State Examination (MNSE), a technique for the study of visual-spatial gnosis. Testing was carried out in the morning from 8 a.m. to 10 a.m. after a meal.

кровообращения, тяжелое течение сахарного диабета, печеночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность, онкологические заболевания.

Для оценки нейropsychологического статуса в группах использовались: опросник «Качество жизни — неврологический модуль», шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory — BDI), методика А.Р. Лурия «10 слов», методика «Таблица Шульце», краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MNSE), методика исследования зрительно-пространственного гнозиса. Тестирование проводилось в утреннее время с 8 до 10 ч на сытый желудок.

У всех пациентов определялся микроэлементный состав волос, в частности Li, до и после лечения. В течение 6 часов образцы волос были высушены при t 105 °С, после чего было выполнено взвешивание на аналитических весах PerkinElmer AD-6 Autobalance с точностью до 0.1 мг. Затем навески полученного материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70% HNO₃ (особой чистоты), прошедшей вторичную перегонку, после чего автоклав помещался в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (CEM, США), которая обеспечивает высокое давление и температуру кипения HNO₃. В течение 60 мин, после охлаждения, от полученных растворов в пластиковые сосуды были отобраны образцы в объеме 1 мл и разбавлены в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водами. Также отдельно был приготовлен раствор «холостой пробы», для контроля чистоты анализа с содержанием HNO₃, H₂O₂, H₂O в пропорциях, идентичных содержанию этих реагентов в исследуемых образцах. В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Калибровочные растворы были приготовлены из стандартных растворов фирмы VTRC с известным содержанием в диапазоне 5–1000 мкг/л. Полученные растворы анализировались на масс-спектрометре VG PlasmaQuad PQ2 Turbo (Англия). Проводилось 3 экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала 60 с. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались в анализе. Единицы измерения — мкг/кг. Данный метод позволяет с высокой точностью проводить количественный анализ содержания до 48 элементов периодической системы Д.И. Менделеева в волосах и других биосубстратах [15].

У всех пациентов осуществлялся забор крови для определения уровня BDNF методом иммуноферментного анализа (ELISA). Использовались наборы для количественного определения BDNF человека в плазме крови и иммуноферментный

In all patients, the trace element composition of hair, in particular Li, was determined before and after the treatment. Within 6 hours, the hair samples were dried at 105°C, after which they were weighed on an analytical balance PerkinElmer AD-6 Autobalance with an accuracy of 0.1 mg. Then, sample weight of the obtained material were transferred into an autoclave (teflon Wessel's container) and 1 ml of 70% HNO₃ (high purity), which had undergone secondary distillation, was added, after which the autoclave was placed in a microwave sample preparation system MD-2000 (CEM, USA) which provides high pressure and boiling point of HNO₃. Within 60 min, after cooling, 1 ml samples were taken from the obtained solutions into plastic vessels and diluted 5 times with bidistilled water and deionized water. Also, a blank sample solution was prepared separately to control the purity of the analysis with the content of HNO₃, H₂O₂, H₂O identical in proportion to that of the corresponding reagents in the studied samples. Indium at a concentration of 25 µg/l was added to the solutions as an internal standard. Calibration solutions were prepared from VTRC standard solutions with a known content in the range of 5–1000 µg/l. The resulting solutions were analyzed in the mass spectrometer VG PlasmaQuad PQ2 Turbo (England). Three exposures of each sample were carried out, the signal integration time was 60 s. Blank sample assessment results were automatically subtracted in the analysis. Measurement units — µg/kg. This method allows high-precision quantitative analysis of the content of up to 48 elements of the Mendeleev's Periodic Classification in hair and other bio-substrates [15].

All patients underwent blood sampling to determine the level of BDNF by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We used kits for the quantitative determination of human BDNF in blood plasma and an immunoassay photometer ImmunoGlum-2100 (USA). Three vials (8 ng/vial) containing recombinant human BDNF in protein buffer with preservatives lyophilized for 96 samples were taken. A preliminary one-stage dilution of the samples was carried out at a ratio of 1 : 20. The total incubation time was 210 min at 20–25°C. The minimum average detectable amount of BDNF is less than 20 pg/ml.

For the standard processing of the research results, the methods of mathematical statistics were used including the calculation of the numerical characteristics of random variables, testing statistical hypotheses using parametric and nonparametric criteria, correlation and variance analysis. Comparison of

фотометр ImmunoGlum-2100 (США). Брались 3 флакона (8 нг/флакон), содержащих рекомбинантный человеческий BDNF в белковом буфере с консервантами, лиофилизированный на 96 проб. Проводили предварительное одностадийное разбавление образцов в соотношении 1 : 20. Общее время инкубации — 210 мин при 20–25 °С. Минимальное среднее детектируемое количество BDNF — менее 20 пг/мл.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат, *T*-критерия Вилкоксона, *U*-критерия Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовались программа STATISTICA 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. При статистической обработке данных различия считались значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен анализ парных ассоциаций между возрастом и уровнем лития и BDNF. Выявлено, что данные показатели находятся в обратной зависимости от возраста, т. е. чем выше возраст, тем ниже уровень BDNF ($p \leq 0.05$) и лития ($p \leq 0.05$).

Проанализированы парные ассоциации между уровнем лития и показателями шкал MMSE и Бека, уровнем BDNF. Установлено, что при снижении уровня лития в организме повышаются показатели по шкале Бека ($p \leq 0.05$), снижаются показатели по шкале MMSE ($p \leq 0.05$) и уровень BDNF ($p \leq 0.05$).

Анализ нейропсихологического статуса пациентов в группе контроля в динамике лечения позволил оценить эффекты стандартной терапии (табл. 1). Выявлены достоверное повышение значений показателя «зрительно-пространственный гнозис» ($p \leq 0.05$), улучшение настроения и показателей по шкале депрессии Бека.

Анализ нейропсихологического статуса пациентов основной группы в динамике лечения показал, что стандартная терапия, дополненная приемом аскорбата лития, оказалась более эффективной по сравнению со стандартной терапией (табл. 2). Помимо улучшения зрительно-пространственного гнозиса, показателей по шкале депрессии Бека и качества жизни ($p \leq 0.05$), приём аскорбата лития был ассоциирован с до-

те predictable and observed frequencies of occurrence of the studied traits was carried out using the chi-square test, Wilcoxon's test, Mann-Whitney test, and Student's *t*-test. The program STATISTICA 10.0 and Microsoft Excel spreadsheets were used. During statistical processing of the data, the differences were considered significant at $p \leq 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

An analysis of paired associations between age and lithium and BDNF levels was performed. It was revealed that these indicators are inversely related to age, i.e., the higher the age, the lower the level of BDNF ($p \leq 0.05$) and lithium ($p \leq 0.05$).

Paired associations between the lithium level and indicators of the MMSE and the BDI, BDNF level were analyzed. It was found that with a decrease in the level of lithium in the body, the indicators on the BDI ($p \leq 0.05$) increase, while those of the MMSE ($p \leq 0.05$) and the BDNF level ($p \leq 0.05$) decrease.

Analysis of the neuropsychological status of patients in the control group in the dynamics of treatment made it possible to assess the effects of conventional therapy (Table 1). A significant increase in the values of the Visual-spatial gnosis indicator ($p \leq 0.05$), an improvement in mood and the BDI score were revealed.

Analysis of the neuropsychological status of patients in the main group in the dynamics of treatment showed that conventional therapy supplemented by lithium ascorbate, was more effective than only conventional therapy (Table 2). In addition to improving visual-spatial gnosis, the parameters on the BDI and quality of life scales ($p \leq 0.05$), lithium ascorbate intake was associated with a significant increase in indicators according to the Schulte Table, 10 words method; with improved memory ($p \leq 0.05$) and working efficiency; as well as a decrease in the severity of cerebral disorders, and an increase in BDNF and lithium levels.

CONCLUSION

The use of lithium ascorbate contributes to the reduction of cognitive deficiency manifestations in middle-aged patients with cognitive dysfunction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was supported by a grant of Russian Foundation for Basic Research No. 19-07-00356.

Таблица 1. Динамика исследуемых показателей у пациентов в группе контроля**Table 1.** Dynamics of the studied parameters of patients in the control group

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	M	m	M	m	
Зрительно-пространственный гнозис, баллы Visual-spatial gnosis, points	6.9	0.12	7.23	0.16	≤0.05
Настроение, % Mood, %	1.59	0.05	1.82	0.04	≤0.05
Шкала депрессии Бека, баллы BDI, points	9.34	0.66	7.13	0.47	≤0.05
Методика «10 слов», баллы 10 words method, points	3.72	0.07	3.66	0.06	≥0.05
Таблица Шульте, баллы Schulte Table, points	1.0	0.01	1.0	0.01	≥0.05
Качество жизни, баллы Quality of life, points	16.4	0.19	16.9	0.14	≥0.05
Память, % Memory, %	1.55	0.05	1.66	0.05	≥0.05
Работоспособность, % Working efficiency, %	1.64	0.05	1.71	0.05	≥0.05
Общемозговые проявления, % Cerebral manifestations, %	1.52	0.05	1.61	0.05	≥0.05
BDNF, пг/мл (pg/ml)	27 504.93	699.16	28 383.3	547.65	≥0.05
Li, мкг/кг (µg/kg)	0.01346	0.005	0.01408	0.005	≥0.05

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей у пациентов в основной группе**Table 2.** Dynamics of the studied parameters of patients in the main group

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	M	m	M	m	
Зрительно-пространственный гнозис, баллы Visual-spatial gnosis, points	7.17	0.14	8.09	0.1	≤0.05
Настроение, % Mood, %	1.83	0.04	1.88	0.03	≥0.05
Шкала депрессии Бека, баллы BDI, points	9.88	0.54	5.48	0.45	≤0.05
Методика «10 слов», баллы 10 words method, points	3.7	0.06	3.33	0.08	≤0.05
Таблица Шульте, баллы Schulte Table, points	1.06	0.01	0.99	0.01	≤0.05
Качество жизни, баллы Quality of life, points	15.58	0.22	16.35	0.22	≤0.05
Память, % Memory, %	1.62	0.05	1.97	0.02	≤0.05
Работоспособность, % Working efficiency, %	1.64	0.05	1.96	0.02	≤0.05
Общемозговые проявления, % Cerebral manifestations, %	1.46	0.05	1.88	0.03	≤0.05
BDNF, пг/мл (pg/ml)	27 622.39	649.54	31 510.24	676.53	≤0.05
Li, мкг/кг (µg/kg)	0.01411	0.005	0.017602	0.003	≤0.05

стоверным повышением показателей по таблице Шульте, по методике «10 слов», с улучшением памяти ($p \leq 0.05$), работоспособности, снижением выраженности общемозговых нарушений, увеличением уровней BDNF и лития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение аскорбата лития способствует уменьшению проявлений когнитивного дефици-

та у пациентов среднего возраста с когнитивной дисфункцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 19-07-00356.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение // РМЖ. Неврология. 2008. Т. 16, № 12. С. 1–3.
2. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 6 (3). P. 303–308.
3. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014. 192 с.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. 2006. Т. 11, № 2. С. 27–32.
5. Субботин А.В., Семенов В.А., Гетманенко И.М., Короткевич Н.А., Арефьева Е.Г. Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга // Клиническая неврология. 2009. № 4. С. 25–27.
6. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Организация помощи пациентам с нарушением памяти и другими когнитивными расстройствами // Неврол. журн. 2006. Т. 11, № 1. С. 75–79.
7. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. 2-е изд-е. М.: КМК, 2001. 83 с.
8. Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A. et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor // Nature. 1989. Vol. 34 (1). P. 149–152.
9. Castrén E., Vöikar V., Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression // Curr. Opin. Pharmacol. 2007. Vol. 7 (1). P. 18–21. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.009.
10. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сотников Н.Ю., Никонов А.А. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальными поражениями ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108, № 11. С. 62–66.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Волков А.Ю. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9, № 1. С. 78–83. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-78-83.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Ковражкина Е.А. и др. Интеллектуальный анализ данных о взаимосвязях между микроэлементным составом крови и состоянием пациентов с боковым амиотрофическим скле-

REFERENCES

1. Starchina Yu.A., Parfenov V.A. (2008). Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Neurology*, 16 (12), 1–3. In Russ.
2. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 6 (3), 303–308.
3. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. (2014). *Cognitive Disorders*. Moscow, 192 p. In Russ.
4. Zakharov V.V. (2006). All-Russia epidemiological and therapeutic investigation concerning cognitive impairment in the elderly (“Prometheus”). *Neurological Journal*, 11 (2), 27–32.
5. Subbotin A.V., Semenov V.A., Getmanenko I.M., Korotkevich N.A., Arefeva E.G. (2009). The diagnostics of cognitive disorders in the early stages of cerebrovascular diseases. *Clinical Neurology*, 4, 25–27.
6. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V., Mkhitarian E.A. (2006). The organization of medical care for patients with memory disorders and other types of cognitive impairment. *Neurological Journal*, 11 (1), 75–79.
7. Agadzhanian N.A., Skalnyj A.V. (2001). *Chemical Elements in the Environment and the Ecological Portrait of a Human*. 2nd ed. Moscow, 83 p. In Russ.
8. Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A. et al. (1989). Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 34 (1), 149–152.
9. Castrén E., Vöikar V., Rantamäki T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 7 (1), 18–21. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.009.
10. Serkina E.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sotnikov N.Yu., Nikonov A.A. (2008). Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through modulation and antioxidant protection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 108 (11), 62–66.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Mayorova L.A., Volkov A.Yu. (2017). Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 9 (1), 78–83. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-78-83.
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kovrazhkina E.A. et al. (2017). Data minings of the interactions between the trace element composition of blood and the state of the patients with the lateral amyotrophic sclerosis shown lowered levels of lithium and selenium. *Consilium Medicum*, 19 (9), 88–96. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.88-96.
13. Ostrenko K.S., Gromova O.A., Pronin A.V. et al. (2017). Neuroprotective and adaptogenic effects of lithium ascorbate: studies in *in vivo* models and *in*

- розом указал на сниженные уровни лития и селена // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 9. С. 88–96. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.88-96.
13. Остренко К.С., Громова О.А., Пронин А.В. и др. Нейропротекторный и адаптогенный эффекты аскорбата лития: исследования на *in vivo* моделях и *in vitro* // Проблемы биологии продуктивных животных. 2017. № 3. С. 37–47.
 14. Остренко К.В., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Эффективность аскорбата лития на модели хронической алкогольной интоксикации // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 1. С. 11–21.
 15. Волков А.Ю., Тогузов Р.Т. Микроэлементы в медицине. М., 2002. 230 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Янко Евгений Владимирович — канд. психол. наук, доцент кафедры социальной психологии и психосоциальных технологий ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Минобрнауки России.

Пепеляев Евгений Геннадьевич — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведмедь Галина Николаевна — канд. мед. наук, заведующий неврологическим отделением ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн» (Кемерово).

Семенов Владимир Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Янко Е.В., Пепеляев Е.Г., Ведмедь Г.Н., Семенов В.А. Применение аскорбата лития у лиц среднего возраста с когнитивной дисфункцией // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 38–45.

- in vitro*. *Problems of Productive Animals Biology*, 3, 37–47.
14. Ostrenko K.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S. et al. (2017). Efficiency of lithium ascorbate on the model of chronic alcohol intoxication. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 1, 11–21.
 15. Volkov A.Yu., Toguzov R.T. (2002). *Trace Elements in Medicine*. Moscow, 230 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Yanko Evgeniy Vladimirovich — Cand. Sci. (Psych.), Associate Professor, Department of Social Psychology and Psychosocial Technologies, Kemerovo State University.

Pepelyaev Evgeniy Gennadievich — Post-graduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University.

Vedmed Galina Nikolayevna — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurological Department, Kuzbass Clinical Hospital for War Veterans (Kemerovo).

Semenov Vladimir Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University.

Citation example: Yanko E.V., Pepelyaev E.G., Vedmed G.N., Semenov V.A. (2020). Use of lithium ascorbate in middle-aged individuals with cognitive dysfunction. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 38–45.



Клинико-динамические особенности течения биполярного аффективного расстройства, коморбидного с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов

Климова И.Ю., Овчинников А.А., Карпушкин А.М.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Clinical and dynamic features of the course of bipolar affective disorder comorbid with cannabinoid addiction syndrome

Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A., Karpushkin A.M.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В исследование, посвященное клинико-динамическим особенностям течения биполярного аффективного расстройства (БАР), коморбидного с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов, были включены 104 пациента в возрасте от 23 до 28 лет (средний возраст 25.19 ± 1.74 года). Все участники исследования были разделены на две группы: в 1-ю, основную вошли 54 респондента с клинически установленным диагнозом БАР (F31 по МКБ-10), коморбидным с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов (F12.2 по МКБ-10), с началом употребления каннабиоидов после установления диагноза БАР; 2-я группа, контрольная состояла из 50 пациентов с клинически установленным диагнозом БАР (F31 по МКБ-10). Длительность заболевания в обеих группах — более 3 лет. Все пациенты, включенные в исследование, получали адекватную психофармакотерапию.

В основной группе отсутствие симптомов депрессии отмечалось в 63 % случаев, низкий уровень тревоги — в 29 % случаев, продолжительность ремиссии свыше 2 мес — в 39 % случаев. Было отмечено уменьшение интенсивности таких симптомов, как грусть, тоска, подавленность. Кроме того, 74 % респондентов основной группы указывали на нормализацию сна, более 60 % — на стабилизацию эмоционального фона, 81 % — на нормализацию аппетита и прибавку в весе. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что употребление каннабиоидов у лиц с БАР парадоксальным образом смягчает определенные симптомы заболевания, что нуждается в дальнейшем обсуждении и исследовании.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, каннабиоидная наркомания, депрессия, тревога, эмоциональная лабильность, прогноз, ремиссия.

ABSTRACT

The study devoted to the clinical and dynamic features of the course of bipolar affective disorder (BPAD) comorbid with cannabinoid dependence syndrome included 104 patients aged 23 to 28 years (mean age 25.19 ± 1.74 years). All study participants were divided into two groups: the first, main group included 54 respondents with a clinically proven BPAD diagnosis (F31 according to ICD-10) comorbid with cannabinoid dependence syndrome (F12.2 according to ICD-10) with the onset of use of cannabinoids after the BPAD diagnosis; the second, control group consisted of 50 patients with clinically proven BPAD diagnosis (F31 according to ICD-10). The duration of the disease in both groups is more than 3 years. All patients included in the study received adequate psychopharmacotherapy.

In the main group, the absence of symptoms of depression was noted in 63% of cases, a low level of anxiety — in 29% of cases, the duration of remission over 2 months — in 39% of cases. A decrease in the intensity of symptoms such as sadness, melancholy, despondency was noted. In addition, 74% of the main group respondents looked to normalization of sleep, more than 60% — stabilization of the emotional background, 81% — appetite enhancement and weight gain. Analyzing the obtained results, it can be assumed that the use of cannabinoids in individuals with BPAD paradoxically alleviates certain symptoms of the disease, which requires further discussion and research.

Keywords: bipolar affective disorder, cannabinoid addiction, depression, anxiety, emotional lability, prognosis, remission.

Поступила 26.06.2020
Принята 23.07.2020

Автор, ответственный за переписку
Климова Ирина Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

Received 26.06.2020
Accepted 23.07.2020

Corresponding author
Klimova Irina Yuryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Взгляды на многие проблемы, связанные с выявлением и терапией биполярного аффективного расстройства (БАР), изменились за последние годы. Если в середине прошлого столетия биполярное расстройство считалось редко диагностируемым заболеванием (не более 0.5 % в популяции) [1–7], то, по современным данным, его распространенность достигает 5 %, т. е. превосходит предыдущие показатели в 10 раз [3–8, 9]. Представление о том, что БАР имеет типичную клиническую картину и не вызывает особых сложностей в плане диагностики и лечения [1–3, 8], сменилось пониманием того, что заболевание имеет массу субсиндромальных форм, которые зачастую трудны для выявления и терапии даже для опытных врачей [6]. Наконец, относительно благоприятный прогноз, ранее также считавшийся типичным для расстройства [7, 9], в настоящее время распространяется далеко не на всех пациентов: растет частота быстроциклических и континуальных форм заболевания, резистентных к стандартной медикаментозной терапии, резко снижающих уровень социальной адаптации больных и быстро приводящих их к инвалидизации [3–8].

Клинические и социальные последствия коморбидности биполярного расстройства и каннабиоидной зависимости изучены недостаточно [1]. Многие аспекты, касающиеся особенностей клинических проявлений и закономерностей формирования психических и поведенческих расстройств при злоупотреблении каннабиоидами, остаются дискуссионными [1, 2, 6]. Лица, страдающие психическими расстройствами, чаще имеют коморбидную зависимость от психоактивных веществ, при этом часть авторов объясняет данный феномен как попытку пациентов таким образом облегчить симптомы заболевания [10]. Исследование 2018 г. с достаточно большим числом участников (6778) с диагнозом психотического расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, которое ставило своей целью отследить дальнейшую судьбу этих пациентов, показало, что у 32.2 % в дальнейшем была диагностирована шизофрения или биполярное аффективное расстройство, причем у лиц с психозами, связанными с изолированным употреблением каннабиоидов, этот показатель был выше (47.4 %) [11]. Известно, что пациенты с двойным диагнозом имеют более низкий социально-экономический статус и достаточно проблемны в психосоциальном отношении. Такие больные труднее вовлекаются в лечебные программы [4, 5, 7]. Несмотря на

INTRODUCTION

In recent years, the notions concerning many issues related to the detection and treatment of bipolar affective disorder (BPAD) have changed. If in the middle of the last century the bipolar disorder was considered a rarely diagnosed disease (no more than 0.5% in the population) [1–7], then, according to modern data, its prevalence reaches 5%, that exceeds the previous levels by 10 times [3–9]. The idea that BPAD has a typical clinical picture and does not cause any particular difficulties in diagnosis and treatment [1–3, 8] has been replaced by the understanding that the disease has a lot of subsyndromal forms which are often difficult to detect and treat even for experienced doctors [6]. Finally, a relatively favorable prognosis which was previously also considered typical for the disorder [7, 9] currently does not apply to all patients: the frequency of rapid cycling and continuous variants of the disease, resistant to conventional drug therapy, sharply reducing the level of social adaptation of patients and rapidly leading them to disability has been increased [3–8].

The clinical and social consequences of the comorbidity of bipolar disorder and cannabinoid addiction have not been sufficiently studied [1]. Many aspects concerning the features of clinical manifestations and patterns of mental and behavioral disorders' formation in cannabinoid abuse remain controversial [1, 2, 6]. Persons suffering from mental disorders are more likely to have comorbid dependence on psychoactive substances, while some authors explain this phenomenon as patients' attempt to moderate the symptoms of the disease in this way [10]. A 2018 study with a fairly large number of participants (6778) with psychotic disorder associated with psychoactive substance use, which aimed to track the further fate of these patients, showed that 32.2% were subsequently diagnosed with schizophrenia or bipolar affective disorder, and in individuals with psychoses associated with isolated use of cannabinoids, this indicator was higher (47.4%) [11]. It is known that patients with a dual diagnosis have a lower socioeconomic status and are quite problematic in psychosocial terms. Such patients are more difficult to get involved in treatment programs [4, 5, 7]. Despite the fact that the ability of cannabinoids to act as a trigger for the development of psychoses, including endogenous ones, is confirmed by numerous studies [12], the influence of this group of substances on the already existing symptoms of the disease continues to be discussed [13].

то, что способность каннабиоидов выступать в роли триггера для развития психозов, в том числе эндогенных, подтверждается многочисленными исследованиями [12], влияние данной группы веществ на уже существующие симптомы заболевания продолжает обсуждаться [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-динамические особенности течения биполярного аффективного расстройства, коморбидного с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 104 пациента в возрасте от 23 до 28 лет (средний возраст 25.19 ± 1.74 года). Все участники исследования были разделены на две группы. В первую, основную группу (ОГ) вошли 54 респондента с клинически установленным диагнозом «биполярное аффективное расстройство» (F31 по МКБ-10), коморбидное с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов (F12.2 по МКБ-10), с началом употребления каннабиоидов после установления диагноза БАР. Вторая, контрольная группа (КГ) состояла из 50 пациентов с клинически установленным диагнозом «биполярное аффективное расстройство» (F31 по МКБ-10). Длительность заболевания (БАР) в обеих группах — более 3 лет. Все пациенты получали адекватную психофармакотерапию.

На момент исследования все респонденты (100 %) не являлись инвалидами по какому-либо заболеванию. Исследование проводилось на этапе текущей ремиссии (более 1 мес), при отсутствии интоксикации, вызванной употреблением каннабиоидов, других психоактивных веществ, выраженного интеллектуально-мнестического снижения и суицидальных попыток в анамнезе. Всеми респондентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки психического статуса были использованы психиатрическое интервью, шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), шкала тревоги Spielbergera — Ханина. Кроме того, оценивалась продолжительность ремиссии.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Microsoft Excel. Достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе оценки по шкале депрессии Бека в ОГ были получены следующие результаты: 63 % ре-

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the clinical and dynamic features of the course of bipolar affective disorder comorbid with cannabinoid dependence syndrome.

MATERIALS AND METHODS

A study included 104 patients aged 23 to 28 years (mean age 25.19 ± 1.74 years). All study participants were divided into two groups. The first, main group (MG) included 54 respondents with a clinically proven diagnosis of bipolar affective disorder (F31 according to ICD-10), comorbid with cannabinoid dependence syndrome (F12.2 according to ICD-10), with the onset of cannabinoid use after a BPAD diagnosis. The second, control group (CG) consisted of 50 patients with a clinically proven diagnosis of bipolar affective disorder (F31 according to ICD-10). The duration of the disease (BPAD) in both groups is more than 3 years. All patients received adequate psychopharmacotherapy.

At the time of the study, all respondents (100%) were not disabled due to any disease. The study was carried out at the stage of current remission (more than 1 month), in the absence of intoxication caused by the use of cannabinoids, other psychoactive substances, pronounced intellectual and mnemonic decline and a history of suicidal attempts. All respondents signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Psychiatric interviews, the Beck Depression Inventory, and the Spielberger-Khanin Anxiety Inventory were used to assess mental status. In addition, the remission duration was assessed.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the Microsoft Excel program. The significance of the differences was determined by the Student's *t*-test.

RESULTS AND DISCUSSION

In the course of assessing the Beck Depression Inventory in the MG, the following results were obtained: 63% of respondents have no signs of depression, 32% have signs of mild depression, and 5% have signs of moderate depression. In the CG: 54% of respondents have no signs of depression, 38% have signs of mild depression, 8% have signs of moderate depression (Table 1).

When tested on the Spielberger-Khanin Anxiety Inventory (reactive anxiety) in the MG, the following results were obtained: 29% of respondents have low anxiety, 53% have moderate anxiety, and 18% have high anxiety. In the CG: 22% have a low level of anxiety, 46% have a moderate level, 32% have a high level of anxiety (Table 2).

Таблица 1. Результаты оценки по шкале депрессии Бека**Table 1.** Results of the assessment on the Beck Depression Inventory

Количество баллов / Number of points	ОГ / MG		КГ / CG	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
0–13 (норма / norm)	34	63*	27	54*
14–19 (легкая депрессия / mild depression)	18	32*	19	38*
20–28 (умеренная депрессия / moderate depression)	2	5*	4	8*

* $p < 0.001$.

спондентов не имеют признаков депрессии, у 32 % — признаки легкой депрессии, у 5 % — признаки умеренной депрессии. В КГ: 54 % респондентов не имеют признаков депрессии, у 38 % — признаки легкой депрессии, у 8 % — признаки умеренной депрессии (табл. 1).

При тестировании по шкале Спилбергера — Ханина (реактивная тревожность) в ОГ были получены следующие результаты: у 29 % респондентов — низкая тревожность, у 53 % — умеренная, у 18 % — высокая тревожность. В КГ: у 22 % — низкий уровень тревожности, у 46 % — умеренный, у 32 % — высокий уровень тревожности (табл. 2).

Продолжительность ремиссии в ОГ составила: у 13 % респондентов — до 1 мес, у 48 % — от 1 до 2 мес, у 39 % — более 2 мес. В КГ: у 18 % — до 1 мес, у 50 % — от 1 до 2 мес, у 32 % — более 2 мес (табл. 3).

У 51 % респондентов ОГ были менее выражены такие симптомы, как грусть, тоска, подавленность, в сравнении с КГ, в которой уменьшение выраженности указанных симптомов отмечали лишь 37 % ($p < 0.001$) пациентов. Кроме того, в ОГ 74 % респондентов ($p < 0.001$) указывали на нормализацию сна, в частности улучшение засыпания, редкие пробуждения ночью, ощущение бодрости после сна. Более 60 % ($p < 0.001$) пациентов ОГ отметили стабилизацию эмоционального фона — такие симптомы, как раздражительность и гневливость, стали менее выраженными, кроме того, наблюдалась относительная стабилизация настроения (перепады настроения стали

The duration of remission in the MG was: in 13% of respondents — up to 1 month, in 48% — from 1 to 2 months, in 39% — more than 2 months. In the CG: in 18% — up to 1 month, in 50% — from 1 to 2 months, in 32% — more than 2 months (Table 3).

In 51% of the MG respondents, symptoms such as sadness, melancholy, despondency were less pronounced, in comparison with the CG in which only 37% ($p < 0.001$) of patients noted a decrease in the severity of these symptoms. In addition, 74% of the MG respondents ($p < 0.001$) looked to improvement of sleep, in particular, in falling asleep, rare awakenings at night, and a feeling of alertness after sleep. More than 60% ($p < 0.001$) of the MG patients noted the stabilization of the emotional background — symptoms such as irritability and anger became less pronounced, in addition, there was a relative stabilization of mood (mood swings became less pronounced). In 81% of the MG patients ($p < 0.001$) an appetite enhancement and slight weight gain (up to 3 kg within 3 months) were noted. MG patients subjectively looked to an increase in concentration of attention and the ability to concentrate on one type of activity for a sufficiently long time, which made it possible to bring what was started to an end.

CONCLUSION

In the main group (BPAD comorbid with cannabinoid addiction syndrome), there was no depressive symptomatology — in 63% of cases, a low level of anxiety — in 29% of cases, the duration of remission

Таблица 2. Результаты оценки по шкале тревоги Спилбергера — Ханина**Table 2.** Results of the assessment on the Spielberger-Khanin Anxiety Inventory

Количество баллов / Number of points	ОГ / MG		КГ / CG	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
до 30 (низкая тревожность) / up to 30 (low anxiety)	16	29*	11	22*
31–44 (умеренная тревожность / moderate anxiety)	29	53*	23	46*
45 и выше (высокая тревожность) / 45 and above (high anxiety)	9	18*	16	32*

* $p < 0.001$.

Таблица 3. Продолжительность ремиссии
Table 3. Duration of the remission

Месяцев / Months	ОГ / MG		КГ / CG	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
до 1 / up to 1	7	13*	9	18*
1–2	26	48*	25	50*
более 2 / more than 2	21	39*	16	32*

* $p < 0.001$.

менее выраженными). У 81 % пациентов ОГ ($p < 0.001$) отмечали нормализацию аппетита и незначительную прибавку в весе (до 3 кг в течение 3 мес). Пациенты ОГ субъективно указали на повышение концентрации внимания и возможность сосредоточения на одном роде деятельности достаточно продолжительное время, что позволяло доводить начатое до конца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основной группе (БАР, коморбидный с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов) наблюдались отсутствие депрессивной симптоматики — в 63 % случаев, низкий уровень тревожности — в 29 % случаев, продолжительность ремиссии свыше 2 мес — в 39 % случаев, что было достоверно меньше по сравнению с контрольной группой (только БАР). Было также выявлено уменьшение интенсивности таких симптомов, как грусть, тоска, подавленность. Пациенты ОГ отмечали нормализацию сна, повышение концентрации внимания и возможность сосредоточения на одном роде деятельности достаточно продолжительное время. Анализируя по-

over 2 months — in 39% of cases, which was significantly shorter than with the control group (only BPAD). A decrease in the intensity of symptoms such as sadness, melancholy, despondency was also found. MG patients noted improvement in sleep, increased concentration and the ability to focus on one type of activity for a rather long time. Analyzing the obtained results, it can be assumed that the use of cannabinoids in individuals with bipolar affective disorder paradoxically alleviates the severity of certain symptoms of the disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

лученные результаты, можно предположить, что употребление каннабиоидов у лиц с биполярным аффективным расстройством парадоксальным образом уменьшает интенсивность выраженности определенных симптомов заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С., Воробьев Р.В. Типология смешанных депрессивных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 1. С. 16–25.
2. Антохин Е.Ю., Харина Е.А. Биполярное аффективное расстройство типа II: особенности клиники и возможности комплексной терапии, включающей Вальдоксан // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Т. 15, № 3. С. 24–32.
3. Козловский В.Л. Почему противозепилептические препараты являются тимостабилизаторами (психофармакология противозепилептических средств) // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 4. С. 72–78.
4. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. 2010. Vol. 124 (3). P. 228–234.

REFERENCES

1. Avedisova A.S., Vorobyev R.V. (2014). Typology of mixed depressive disorders in bipolar disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 114, 1, 16–25. In Russ.
2. Antokhin E.Yu., Kharina E.A. (2013). Bipolar affective disorder type II: clinical features and possibility of treatment, including Agomelatine. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 15, 3, 24–32.
3. Kozlovsky V.L. (2015). Why are anticonvulsants thymostabilizers (psychopharmacology of antiepileptic medications). *Social and Clinical Psychiatry*, 25, 4, 72–78.
4. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. (2010). Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.*, 124, 3, 228–234.
5. Hirschfeld R.M. (2013). The unrecognized side of bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 170, 8, 815–817.
6. Mitchell P.B., Hadzi-Pavlovic D., Evoniuk G., Calabrese J.R., Bowden C.L. (2013). A factor analytic study

5. Hirschfeld R.M. The unrecognized side of bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 170 (8). P. 815–817.
6. Mitchell P.B., Hadzi-Pavlovic D., Evoniuk G., Calabrese J.R., Bowden C.L. A factor analytic study in bipolar depression, and response to lamotrigine // *CNS Spectr.* 2013. Vol. 8 (4). P. 214–224.
7. Tohen M., Katagiri H., Fujikoshi S., Kanba S. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 149 (1–3). P. 196–201.
8. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder // *Lancet*. 2013. Vol. 381 (9878). P. 1672–1682.
9. Vieta E., Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 148 (1). P. 28–36.
10. Toftdahl N.G., Nordentoft M., Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2016. Vol. 51 (1). P. 129–140.
11. Starzer M.S.K., Nordentoft M., Hjorthøj C. Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis // *Am. J. Psychiatry*. 2018. Vol. 175 (4). P. 343–350.
12. Gage S.H., Hickman M., Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence // *Biol. Psychiatry*. 2016. Vol. 79 (7). P. 549–556.
13. Ashton C.H., Moore P.B., Gallagher P., Young A.H. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential // *J. Psychopharmacol.* 2005 Vol. 19 (3). P. 293–300.
- in bipolar depression, and response to lamotrigine. *CNS Spectr.*, 8, 4, 214–224.
7. Tohen M., Katagiri H., Fujikoshi S., Kanba S. (2013). Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J. Affect. Disord.*, 149, 1–3, 196–201.
8. Geddes J.R., Miklowitz D.J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381, 9878, 1672–1682.
9. Vieta E., Valenti M. (2013). Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J. Affect. Disord.*, 148, 1, 28–36.
10. Toftdahl N.G., Nordentoft M., Hjorthøj C. (2016). Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 51, 1, 129–140.
11. Starzer M.S.K., Nordentoft M., Hjorthøj C. (2018). Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 175, 4, 343–350.
12. Gage S.H., Hickman M., Zammit S. (2016). Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol. Psychiatry*, 79, 7, 549–556.
13. Ashton C.H., Moore P.B., Gallagher P., Young A.H. (2005). Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J. Psychopharmacol.*, 19, 3, 293–300.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Ирина Юрьевна — ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Овчинников Анатолий Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Карпушкин Александр Михайлович — ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Климова И.Ю., Овчинников А.А., Карпушкин А.М. Клинико-динамические особенности течения биполярного аффективного расстройства, коморбидного с синдромом зависимости от употребления каннабиноидов // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 46–51.

ABOUT THE AUTHORS

Klimova Irina Yuryevna — Assistant, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Ovchinnikov Anatoly Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Karpushkin Aleksandr Mikhaylovich — Assistant, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A., Karpushkin A.M. (2020). Clinical and dynamic features of the course of bipolar affective disorder comorbid with cannabinoid addiction syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 46–51.

Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
(Новосибирск)

Assessment of quality of life in patients with hypertension comorbid with chronic cerebrovascular diseases

Sevost'yanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya.

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

В исследовании, посвященном оценке качества жизни больных с артериальной гипертензией (АГ), сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ХЦВЗ), приняли участие 70 чел. (обоих полов, возраст 20–75 лет), проходивших комплексное обследование и лечение на базе клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск). Участники исследования разделены на 3 группы: в основную включены 23 пациента с АГ, сочетанной с ХЦВЗ; в группу сравнения — 23 пациента с изолированной АГ; в контрольную группу — 24 пациента с дорсопатией позвоночника, без сердечно-сосудистой патологии. У всех участников исследования оценивалось качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, с применением валидизированного опросника MOS SF-36. Больным основной группы и группы сравнения проведена курсовая медикаментозная терапия, в соответствии с современными медико-экономическими стандартами.

Сравнительный анализ показал значимое — на 21.8 % снижение уровня физического функционирования, а также психического компонента здоровья — на 20.49 % у больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, относительно больных с изолированной АГ. В сравнении с контрольной группой у больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, отмечалось значимое снижение основных показателей КЖ. Курс терапии в стационаре привел к значимому повышению физического и ролевого функционирования, а также интегрального показателя КЖ — на 22.9% у больных основной группы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические цереброваскулярные заболевания, коморбидность, медикаментозная терапия.

ABSTRACT

The study on assessing the quality of life of patients with arterial hypertension (AH) comorbid with chronic cerebrovascular diseases (CVD) involved 70 people of both sexes, aged 20 to 75 years, who underwent a comprehensive examination and treatment at the Clinic of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk). The study participants were divided into 3 groups: the main group included 23 patients with hypertension combined with chronic cerebrovascular diseases; the comparison group — 23 patients with isolated arterial hypertension (AH), and the control group — 24 patients with dorsopathies without cardiovascular pathology. Health-related quality of life (QOL) was assessed using the validated MOS SF-36 Questionnaire. Patients of the main group and the group of comparison underwent a course of drug therapy, in accordance with modern medical and economic standards.

The comparative analysis showed a significant decrease (by 21.8%) in the level of physical functioning, as well as in the mental component of health (by 20.49%) in patients with AH combined with chronic CVD, compared to patients with isolated AH. In comparison with the control group, there was a significant decrease in the main indices of QOL in patients with AH comorbid with chronic CVD. The course of inpatient therapy led to a significant increase in physical and role functioning, as well as significant increase in an integral indicator of QOL in patients of the main group — by 22.9%.

Keywords: arterial hypertension, chronic cerebrovascular disease, comorbidity, medicinal treatment.

Поступила 02.07.2020
Принята 03.08.2020

Автор, ответственный за переписку
Севостьянова Евгения Викторовна: ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
E-mail: luck.nsk@rambler.ru

Received 02.07.2020
Accepted 03.08.2020

Corresponding author
Sevost'yanova Evgeniya Viktorovna: Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630017, Russia.
E-mail: luck.nsk@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшей проблемой здравоохранения в связи с ее высокой распространенностью, выраженным влиянием на заболеваемость, трудоспособность и смертность населения [1–3]. Артериальная гипертензия — наиболее важный модифицируемый фактор риска заболеваемости и смертности от всех причин во всем мире — связана с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [2–5].

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в лечении АГ, лечебно-профилактические мероприятия при этом заболевании значительно осложняются наличием сопутствующей патологии, или коморбидности [6–10]. Существует большая база доказательных исследований о том, что взаимовлияние сочетанных заболеваний изменяет клиническую картину, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни (КЖ) и прогноз [10–14]. У больных с коморбидностью усложняются диагностика, выбор тактики и средств лечения, увеличиваются финансовые затраты на диагностику и лечение [7, 15]. Ведение коморбидного больного часто сопряжено с уменьшением приверженности больного лечению, полипрагмазией и снижением эффективности терапии [12, 13]. Исходя из этого, вопросы эффективной профилактики, лечения и долговременного наблюдения у пациентов с сочетанной, или коморбидной, патологией представляют собой сложную задачу, требующую тщательного контроля над проводимыми мероприятиями, грамотной оценки эффективности терапии [15, 16].

В настоящее время, в связи с определенным прогрессом в лечении острой патологии и увеличением удельного веса хронической патологии, а также общей социальной направленностью на повышение уровня жизни и благосостояния населения, перед медицинской наукой и здравоохранением ставится задача не только уменьшить количество обострений и снизить летальность, связанную с заболеваниями, но и обеспечить переход к более высокому КЖ пациентов. В связи с этим динамическая оценка КЖ пациентов с сочетанной патологией приобретает особенное значение.

Важнейшей коморбидной патологией при АГ являются хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ). Цереброваскулярные болезни — это группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения [17]. АГ и ХЦВЗ являются

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is the most important public health problem due to its high prevalence, the pronounced effect on morbidity, working capacity, and mortality of the population [1–3]. Arterial hypertension as the most important modifiable risk factor for morbidity and mortality from all causes worldwide, is associated with the increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases [2–5].

Nowadays, despite the considerable advance in the AH treatment, preventive and curative interventions in this disease are complicated significantly by the presence of the concomitant pathology, or so-called comorbidities [6–10]. There is a large database of evidential studies proving that the mutual influence of the comorbid diseases changes the clinical picture, increases the number of complications and their severity, worsens the quality of life (QOL) and prognosis [10–14]. In patients with comorbidity the diagnostics, choice of therapeutic approach and treatment tools become more complicated, and the financial costs for diagnosis and treatment increase [7, 15]. Management of a comorbid patient is often accompanied by a decrease in patient's adherence to treatment, polypharmacy, and a decrease in therapy effectiveness [12, 13]. Accordingly, the issues of effective prevention, treatment and long-term follow-up in patients with concomitant, or comorbid, pathology represent a complex problem that requires careful monitoring of the measures taken and competent evaluation of therapy effectiveness [15, 16].

Nowadays, due to certain advance in treatment of acute pathology and increase in the proportion of chronic pathology, as well as the general social focus on improving the standard of living and welfare of the population, the task is set for medical science and health care not only to reduce the number of exacerbations and lethality associated with diseases, but also to provide transition to a higher QOL of patients. In this regard, the dynamic assessment of QOL in patients with the comorbid pathology gains special importance.

The major comorbid pathologies in AH are chronic cerebrovascular diseases (CCVD). CVD are brain diseases caused by pathological changes in its vessels and accompanied by cerebral circulation disorder [17]. AH and CCVD are closely pathogenetically related pathologies. In most cases AH is the cause of CCVD development [5]. Cerebrovascular diseases are one of the leading causes of death and permanent disability in patients. Currently, they affect about 9 million people. Mortality from cerebrovascular diseases in economically developed coun-

теснейшим образом патогенетически связанными патологиями. В большинстве случаев АГ — причина развития ХЦВЗ [5]. Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности больных. В настоящее время ими страдают около 9 млн чел. Смертность от цереброваскулярных болезней в экономически развитых странах достигает 11–12 %, в России — показатели одни из самых высоких в мире и прогнозируется их рост в связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения [18].

До настоящего времени лечение и восстановление больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, не всегда были в полной мере эффективными: несмотря на нормализацию гемодинамических параметров, редко удается полностью добиться восстановления нарушенных функций организма, в достаточной мере повысить КЖ пациентов.

Качество жизни является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии. Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, — приемлемый и достоверный метод оценки влияния заболевания на функционирование, активность и благополучие пациентов [19]. Согласно определению здоровья Всемирной организации здравоохранения, качество жизни должно рассматриваться как существенный оздоровительный исход при любом лечении заболеваний [20].

К настоящему времени проведено определенное количество исследований, посвященных КЖ при АГ [9, 21, 22], однако вопросы КЖ при АГ в сочетании с ХЦВЗ и ее динамики в ходе курсового стационарного лечения являются недостаточно изученными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка качества жизни и ее динамики у больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, в ходе стационарного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе терапевтического отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск) (ФИЦ ФТМ) проведено одноцентровое когортное наблюдательное исследование. Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование и лечение прошли 46 пациентов с АГ (изолированной и в сочетании с ХЦВЗ) и 24 пациента с дорсопатией

tries reaches 11–12%; in Russia these indicators are among the highest in the world and their growth due to an increase in life expectancy and aging of the population is predicted [18].

So far, the treatment and recovery of patients with AH comorbid with CCVD were not always fully effective: despite the normalization of hemodynamic parameters, it is rarely possible to fully restore the disordered functions, and sufficiently increase the QOL of patients.

The quality of life is an integral characteristic of physical, psychological, emotional and social functioning of the patient based on his subjective perception. Health-related quality of life analysis is an acceptable and significant method for assessing the impact of a disease on the functioning, activity and well-being of patients [19]. According to the WHO's definition of health, the quality of life should be considered as an essential health-improving outcome in any treatment of diseases [20].

To date, a certain number of studies have been conducted on QOL in AH [9, 21, 22], however, the issues of QOL in AH comorbid with CCVD and its dynamics during the course of inpatient treatment are studied insufficiently.

AIM OF THE RESEARCH

An assessment of the quality of life and its dynamics in patients with arterial hypertension comorbid with chronic cerebrovascular diseases during inpatient treatment.

MATERIALS AND METHODS

The single-center observational cohort study was carried out on the basis of the Therapeutic Department of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (FRC FTM) Clinic, Novosibirsk. Comprehensive clinical, laboratory examination, and medical imaging and treatment were performed in 46 patients with AH (both isolated, and in combination with CCVD); and 24 patients with dorsopathies without the cardiovascular diseases (CDVD). All patients, men and women at the age of 20–75 years, were residents of Novosibirsk and the Novosibirsk Region, as well as the northern regions.

Study inclusion criteria: men, women at the age of 20–75 years, and with presence of:

- arterial hypertension (ICD-10 codes — I10–I15);
- chronic CVD (it comprises: cerebral atherosclerosis (ICD-10 code — I67.2), hypertensive encephalopathy (ICD-10 code — I67.4), chronic cerebral ischemia (ICD-10 code — I67.8), not otherwise

позвоночника, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — жителей Новосибирска и Новосибирской области, северных регионов, мужчин и женщин в возрасте 20–75 лет.

Критерии включения в исследование: мужчины, женщины; возраст 20–75 лет; наличие:

– артериальной гипертензии (код по МКБ-10 — I10–I15);

– ХЦВЗ (к ХЦВЗ были отнесены: церебральный атеросклероз (код по МКБ-10 — I67.2), гипертензивная энцефалопатия (код по МКБ-10 — I67.4), хроническая ишемия мозга (код по МКБ-10 — I67.8), цереброваскулярная болезнь неуточненная (код по МКБ-10 — I67.9));

– дорсопатии позвоночника (код по МКБ-10 — M40–M54).

Диагнозы верифицированы по данным анамнеза, результатам клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Были сформированы 3 группы: основная группа ($n = 23$) — больные АГ, сочетанной с ХЦВЗ, средний возраст 62.3 ± 2.0 года, 7 мужчин, 16 женщин; группа сравнения ($n = 23$) — больные изолированной АГ, средний возраст 61.5 ± 1.5 года, 6 мужчин, 17 женщин; контрольная группа ($n = 24$) — больные дорсопатией позвоночника без сердечно-сосудистых заболеваний, средний возраст 61.0 ± 2.0 года, 6 мужчин, 18 женщин. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по клинико-функциональным характеристикам, базисной медикаментозной терапии.

Пациентам основной группы и группы сравнения проводилась курсовая стационарная медикаментозная терапия в течение 2 недель на базе клиники ФИЦ ФТМ в соответствии с медико-экономическими стандартами и клиническими Рекомендациями по лечению АГ 2018 г. [23], которая включала в себя: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы дигидропиридин-кальциевых каналов, тиазидные диуретики, бета-блокаторы, антиагреганты, метаболические средства.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование; проанализирована медико-статистическая документация. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и заболевания, оценку жалоб, клинических симптомов сочетанных заболеваний, клинический осмотр, анкетирование. Обследование проведено в динамике, до и после курсового стационарного лечения.

Оценка показателей качества жизни, связанного со здоровьем, проводилась с применением

specified cerebrovascular disease (ICD-10 code — I67.9));

– dorsopathies (ICD-10 codes — M40–M54).

Diagnoses were verified according to the anamnesis, and results of clinical and laboratory examination and medical imaging.

Three groups were formed: the main group ($n = 23$) — patients with AH combined with chronic CVD, mean age 62.3 ± 2.0 years, including 7 men, 16 women; the comparison group ($n = 23$) consisted of patients with isolated AH, mean age 61.5 ± 1.5 years, including 6 men, 17 women; the control group ($n = 24$) consisted of patients with dorsopathies without cardiovascular diseases, mean age 61.0 ± 2.0 years, including 6 men, 18 women. Groups were matched for age and gender. The main group and the comparison group were comparable in clinical and functional characteristics, basic medication.

The patients of the main group and the comparison group underwent inpatient medicinal therapy course for 2 weeks at the FRC FTM Clinic in accordance with the medical and economic standards and the 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of AH [23] which included: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, dihydropyridine-calcium channel blockers, thiazide diuretics, beta-blockers, antiplatelets, and metabolic remedies.

All patients were performed the comprehensive clinical and laboratory examination and medical imaging; medical records and statistics were analyzed. Clinical examination included personal history and history of the disease; assessment of complaints, clinical symptoms; clinical examination, questionnaire completion. Examination was performed in dynamics, before and after the treatment.

Health-related quality of life parameters were evaluated using the validated MOS SF-36 Questionnaire [24, 25]. Thirty six items of the questionnaire are grouped into eight scales: Physical Functioning (PF); Role Physical Functioning (RF); Bodily Pain (BP); General Health (GH); Vitality (VT); Social Functioning (SF); Role Emotional Functioning (RE); Mental Health (MH). All of the above-mentioned scales form the mental and physical components of health and an integral index of QOL.

All individuals included in the survey gave informed consent to participate in the study, which met ethical standards in accordance with the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research with Human Participation.”

Statistical processing of the obtained data was carried out using the licensed statistical software

валидизированного опросника MOS SF-36 [24, 25]. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое здоровье (MH). Все вышеперечисленные шкалы формируют психический и физический компоненты здоровья и интегральный показатель КЖ.

Все включенные в обследование лица дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного пакета статистических программ STATISTICA 7.0. Проведен однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Данные представляли в виде среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического ($\pm m$). Для анализа различий между повторными наблюдениями использовался непараметрический критерий Вилкоксона для парных выборок; для сравнительного анализа различий абсолютных значений между двумя группами — непараметрический критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе показателей качества жизни у больных трех групп выявлено, что больные с изолированной АГ не имели значимых различий ни по одному из анализируемых показателей КЖ с больными третьей группы (с дорсопатией позвоночника, не имеющих ССЗ) (табл. 1).

Больные основной группы (АГ в сочетании с ХЦВЗ) имели значимые различия с третьей группой (дорсопатия позвоночника, без ССЗ) по ряду показателей КЖ. Так, показатель физического функционирования, отражающий влияние состояния здоровья на выполнение физических нагрузок, у больных основной группы был на 20.70 % ниже, чем у больных третьей группы. Таким образом, физическая активность больных с коморбидностью АГ и ХЦВЗ была в значительно большей степени ограничена их состоянием здоровья, чем у больных дорсопатией. Показатель

package STATISTICA 7.0. One-way ANOVA analysis was performed. The data were presented as arithmetic mean (M), arithmetic mean error ($\pm m$). To analyze the differences between repeated observations, the non-parametric Wilcoxon test for paired samples was used; the non-parametric Mann-Whitney test was used for a comparative analysis of absolute value differences between the two groups. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

A comparative analysis of quality of life indices in patients of three groups revealed that patients with isolated AH did not have significant differences in any of the analyzed QOL indicators compared to patients of the third group (dorsopathies without CDVD) (see Table 1).

The main group patients (AH and CCVD) differed significantly from those of the third group (dorsopathies, without CDVD) in a number of QOL indices. Thus, the Physical functioning index reflecting the influence of the state of health on the performance of physical activities in patients of the main group was 20.70% lower than in patients of the third group. Thus, the physical activity of patients with AH and CCVD comorbidities was significantly more limited by their health status than in patients with dorsopathies. The Role physical functioning index due to the influence of physical condition on the performance of everyday (role) duties in patients with AH and CCVD was 56.19% lower than in patients of the third group. The Role emotional functioning index which assesses the impact of emotional state on the performance of work or other daily activities, was also 46.64% lower in patients of the main group compared to the third group. The data obtained indicate that daily activity of patients with AH and CCVD comorbidities was much more limited due to their physical and emotional state than in patients with dorsopathies.

In general, the physical component of health in AH patients with CCVD was 24.32%, and the mental component of health was on 22.24% lower than in patients with dorsopathies. The integral indicator of quality of life in patients of the main group was 23.29% lower than in patients of the third group.

A comparative analysis of quality of life in patients of the main group and the comparison group before the treatment showed a significant decrease in the level of physical functioning in patients with comorbid pathology (AH and CCVD), specifically by 21.8% compared to patients with isolated AH (Table 1, 2). A comparative analysis of integral indi-

Таблица 1. Сравнительные показатели качества жизни в исследованных группах (баллы)**Table 1.** Comparative indicators of quality of life in the studied groups (scores)

Показатель / Index	Больные с АГ и ХЦВЗ Patients with AH and chronic CVD (n = 23)	Больные с АГ Patients with AH (n = 23)	Больные с дорсопатией Patients with dorsopathies (n = 24)	p
	1	2	3	
1. Физическое функционирование (PF) Physical Functioning (PF)	59.13 ± 4.74	75.65 ± 3.61	74.56 ± 5.26	1-2 = 0.009 1-3 = 0.009 2-3 = 0.74
2. Ролевое функционирование (RP) Role Physical Functioning (RP)	22.82 ± 6.46	46.73 ± 9.33	52.08 ± 8.89	1-2 = 0.09 1-3 = 0.02 2-3 = 0.71
3. Интенсивность боли (BP) Bodily Pain (BP)	49.30 ± 4.20	55.13 ± 5.68	56.0 ± 5.40	1-2 = 0.57 1-3 = 0.39 2-3 = 0.80
4. Общее состояние здоровья (GH) General Health (GH)	56.63 ± 4.34	55.82 ± 3.76	64.17 ± 3.50	1-2 = 0.94 1-3 = 0.28 2-3 = 0.16
5. Жизненная активность (VT) Vitality (VT)	50.22 ± 3.04	52.73 ± 3.69	53.12 ± 3.68	1-2 = 0.74 1-3 = 0.45 2-3 = 0.89
6. Социальное функционирование (SF) Social Functioning (SF)	57.02 ± 4.35	64.67 ± 4.55	65.00 ± 4.92	1-2 = 0.22 1-3 = 0.19 2-3 = 0.92
7. Ролевое эмоциональное функционирование (RE) Role Emotional Functioning (RE)	33.30 ± 7.90	53.03 ± 8.67	62.40 ± 8.58	1-2 = 0.10 1-3 = 0.04 2-3 = 0.56
8. Психическое здоровье (MH) Mental Health (MH)	52.36 ± 3.88	57.21 ± 3.75	60.0 ± 3.97	1-2 = 0.45 1-3 = 0.10 2-3 = 0.38
Физический компонент здоровья Physical component of health	46.35 ± 3.82	58.33 ± 4.46	61.24 ± 3.83	1-2 = 0.09 1-3 = 0.000003 2-3 = 0.34
Психический компонент здоровья Mental component of health	46.75 ± 3.99	56.33 ± 4.30	60.12 ± 4.38	1-2 = 0.000000 1-3 = 0.000003 2-3 = 0.11
Качество жизни Quality of life	46.55 ± 3.62	57.33 ± 4.22	60.68 ± 3.83	1-2 = 0.11 1-3 = 0.005 2-3 = 0.50

ролевого функционирования, обусловленный влиянием физического состояния на выполнение повседневных (ролевых) обязанностей, у больных с АГ в сочетании с ХЦВЗ был на 56.19 % ниже, чем у больных третьей группы. Показатель ролевого эмоционального функционирования, предполагающий оценку влияния эмоционального состояния на выполнение работы или другой повседневной деятельности, также был на 46.64 % ниже у больных основной группы в сравнении с третьей группой. Полученные данные указывают на то, что повседневная деятельность больных АГ в сочетании с ХЦВЗ была в значительно большей степени ограничена их физическим и эмоциональным состоянием, чем у больных дорсопатией.

catators of quality of life in patients of the main group and the comparison group revealed a significant decrease by 20.49% in the mental component of health in patients with AH and CCVD in comparison with patients with isolated AH.

A comparative analysis of health-related quality of life indicators carried out before and after the treatment revealed differences in the indices' dynamics in the main group and the comparison group (see Table 2).

After the course of treatment the increase in indicators on scales was registered: Physical Functioning in the main group of patients — by 10.28% (in the comparison group this index did not change significantly); Role Physical Functioning in the group of patients with isolated AH — by 46.52% (in the group

В целом физический компонент здоровья у больных АГ с ХЦВЗ был на 24.32 %, а психический компонент здоровья — на 22.24 % ниже, чем у больных с дорсопатией. Интегральный показатель качества жизни у больных основной группы был на 23.29 % ниже, чем у больных третьей группы.

Сравнительный анализ показателей качества жизни у больных основной группы и группы сравнения до проведенного курсового лечения показал значимое снижение уровня физического функционирования у больных с коморбидной патологией (АГ и ХЦВЗ) — на 21.8 % в сравнении с больными с изолированной АГ (табл. 1, 2). Сравнительный анализ интегральных показателей качества жизни у больных основной группы и группы сравнения выявил значимое — на 20.49 % — снижение психического компонента здоровья у больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, в сравнении с больными с изолированной АГ.

Сравнительный анализ показателей качества жизни, связанного со здоровьем, проведенный до и после курса лечебных воздействий, выявил различия в динамике показателей в основной группе и группе сравнения (см. табл. 2).

После курса лечебных воздействий отмечалось повышение показателей по шкалам: физического функционирования в основной группе больных — на 10.28 % (в группе сравнения этот показатель статистически значимо не изменился); ролевого функционирования в группе больных с изолированной АГ — на 46.52 % (в группе больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, этот показатель статистически значимо не изменился); социального функционирования как в основной группе — на 16.80 %, так и в группе сравнения — на 19.97 %; ролевого эмоционального функционирования в основной группе — на 65.16 %.

Интегральный показатель физического компонента здоровья повысился после курса лечения в основной группе на 17.08 %, в группе сравнения статистически значимо не изменился. Интегральный показатель психического компонента здоровья вырос после курса лечения в основной группе на 28.74 %, в группе сравнения этот показатель статистически значимо не изменился. Результирующий показатель качества жизни повысился после курса лечения в основной группе на 22.94 %, в группе сравнения статистически значимо не изменился.

В данном исследовании выявлено, что показатели качества жизни у больных изолированной АГ в сравнении с больными дорсопатией позвоночника без сопутствующей сердечно-сосудистой

of patients with AH and CCVD, this index did not change significantly); Social Functioning both in the main group — by 16.80%, and in the comparison group — by 19.97%; Role Emotional Functioning index increased by 65.16% in the main group after the treatment.

The integral indicator of physical component of health increased after the treatment in the main group by 17.08%, and in the comparison group it did not change significantly. The integral indicator of mental component of health increased after the treatment in the main group by 28.74%, in the comparison group this indicator did not change significantly. The resulting indicator of quality of life increased after the treatment in the main group by 22.94%, in the comparison group it did not change significantly.

This study revealed that the quality of life indicators in patients with the isolated AG do not differ significantly in comparison with those of patients with dorsopathies without the concomitant cardiovascular pathology. Significant decrease in indicators of physical functioning and also mental component of health in the group with comorbid pathology in comparison with patients from the isolated AH was registered in the subsequent comparison. Previous studies have revealed a negative influence of AH on health-related QOL [9, 21, 22]. However, some studies have shown a relatively low effect of AH on QOL. So, in the work of J.D. Stein et al. [26] QOL was assessed as significantly higher in patients with AH compared to normotensive individuals and clinical physicians who were asked to assume that they had AH. It was revealed that clinical physicians and patients with normotension are inclined to overestimate the AH effect on the QOL in comparison with AH patients [26].

In our opinion, when assessing the impact of AH on QOL, it is of great importance to identify its course — whether it is isolated or combined with other pathology, CCVD in particular. We have shown that in the case of isolated AH the QOL indices do not decrease significantly as compared to those of other therapeutic patients. The relatively low effect that isolated AH has on QOL may be important in reducing patient compliance, i.e. their adherence to treatment. However, a complication of AH or overlay of an additional cerebrovascular disease has the pronounced impact on the QOL of patients, which reduces the level of physical functioning and worsens the mental component of health. The significant decrease in the main QOL

Таблица 2. Сравнительные показатели качества жизни в группе больных изолированной АГ и в группе больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, в динамике курсового стационарного лечения (баллы)**Table 2.** Comparative indicators of quality of life in the group of patients with isolated AH and in the group of patients with AH and chronic CVD in the dynamics of inpatient treatment (scores)

Показатель, группа Index, group	До курса Before treatment	После курса After treatment	<i>p</i>
1. Физическое функционирование (PF): Physical Functioning (PF):			
АГ / АН	75.65 ± 3.61	79.34 ± 3.13	0.14
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	59.13 ± 4.74	65.21 ± 4.77	0.01
2. Роль физического функционирования (RP): Role Physical Functioning (RP):			
АГ / АН	46.73 ± 9.33	68.47 ± 7.40	0.04
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	22.82 ± 6.46	37.60 ± 7.85	0.05
3. Интенсивность боли (BP): Bodily Pain (BP):			
АГ / АН	55.13 ± 5.68	64.34 ± 4.30	0.12
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	49.30 ± 4.20	56.04 ± 4.82	0.02
4. Общее здоровье (GH): General Health (GH):			
АГ / АН	55.82 ± 3.76	57.95 ± 3.36	0.41
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	56.63 ± 4.34	60.86 ± 3.84	0.06
5. Жизненная активность (VT): Vitality (VT):			
АГ / АН	52.73 ± 3.69	60.0 ± 3.52	0.12
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	50.22 ± 3.04	56.30 ± 3.48	0.13
6. Социальное функционирование (SF): Social Functioning (SF):			
АГ / АН	64.67 ± 4.55	75.54 ± 3.72	0.007
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	57.02 ± 4.35	68.41 ± 3.67	0.004
7. Роль эмоционального функционирования (RE): Role Emotional Functioning (RE):			
АГ / АН	53.03 ± 8.67	69.56 ± 8.09	0.13
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	33.30 ± 7.90	55.00 ± 7.74	0.03
8. Психическое здоровье (MH): Mental Health (MH):			
АГ / АН	57.21 ± 3.75	64.17 ± 3.33	0.08
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	52.36 ± 3.88	61.04 ± 3.32	0.03
Физический компонент здоровья: Physical component of health:			
АГ / АН	58.33 ± 4.46	67.53 ± 3.69	0.06
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	46.35 ± 3.82	54.27 ± 4.07	0.01
Психический компонент здоровья: Mental component of health:			
АГ / АН	56.33 ± 4.30	67.32 ± 3.73	0.09
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	46.75 ± 3.99	60.19 ± 3.14	0.002
Качество жизни: Quality of life:			
АГ / АН	57.33 ± 4.22	67.42 ± 3.37	0.09
АГ и ХЦВЗ / АН, CCVD	46.55 ± 3.62	57.23 ± 3.35	0.002

патологии статистически значимо не различаются. При последующем сравнении группы с изолированной АГ и группы АГ и ХЦВЗ было отмечено статистически значимое снижение показателей физического функционирования, а также психического компонента здоровья. Ранее проведенные

indices in patients with AH comorbid with CCVD, namely physical and mental components of health, in comparison with patients with dorsopathies without cardiovascular diseases is observed. A particularly pronounced decrease in hypertensive patients with CCVD is noted on the part of role func-

исследования выявили отрицательное влияние АГ на КЖ, связанное со здоровьем [9, 21, 22]. Однако в отдельных исследованиях показано относительно низкое влияние АГ на КЖ. Так, в работе J.D. Stein et al. [26] КЖ было оценено как значительно более высокое у больных с АГ по сравнению с нормотензивными людьми и клиницистами, которых попросили предположить, что у них была АГ. Было установлено, что клиницисты и пациенты с нормотонзией склонны переоценивать влияние АГ на КЖ по сравнению с больными АГ [26].

На наш взгляд, при оценке влияния АГ на КЖ пациентов имеет большое значение то, как протекает АГ — изолированно или в сочетании с другой патологией, в частности, с ХЦВЗ. Мы показали, что в случае изолированной АГ КЖ существенно не снижается относительно показателей у других пациентов терапевтического профиля. Относительно низкое влияние, которое изолированная АГ оказывает на КЖ, может иметь значение в снижении комплаентности пациентов, т. е. их приверженности лечению. Однако осложнение или присоединение к АГ дополнительного цереброваскулярного заболевания оказывает выраженное негативное влияние на КЖ пациентов, снижая уровень физического функционирования и ухудшая психический компонент здоровья. У больных АГ с коморбидными ХЦВЗ наблюдается выраженное снижение основных показателей КЖ, его физического и психического компонентов в сравнении с больными дорсопатией позвоночника, которые не страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенно выраженное снижение у больных АГ с ХЦВЗ отмечается со стороны ролевого функционирования, обусловленного как физическим состоянием, так и эмоциональными нарушениями.

В нашем исследовании было установлено, что курсовая медикаментозная терапия, проведенная в соответствии с медико-экономическими стандартами и Рекомендациями по лечению больных с АГ 2018 г. [23] в стационаре терапевтического профиля, приводит к выраженному улучшению большинства показателей КЖ у пациентов с АГ, сочетанной с ХЦВЗ — повышению показателей физического, социального и ролевого эмоционального функционирования, психического здоровья и в целом физического и психического компонентов здоровья, а также интегрального показателя качества жизни. Наши данные в этом плане согласуются с другими исследованиями, в том числе мета-анализом, свидетельствующими о том, что приверженность фармакологическому лечению у данной категории больных

tioning due to both physical state and emotional disorders.

In our study it was established that the course of medication carried out in accordance with medical and economic standards and the 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of AH [23] at a hospital of therapeutic profile, leads to the significant improvement in the main QOL indicators in patients with AH comorbid with CCVD, specifically indices of Physical, Social and Role Emotional Functioning, Mental health and, in general, physical and mental components of health, as well as integral indicator of quality of life. Our data in this regard are consistent with other studies, including a meta-analysis demonstrating that the adherence to pharmacological treatment in this category of patients has a positive effect on the mental and physical sphere of patients, as well as on the overall assessment of quality of life [9, 22]. In patients with isolated AH, the course of hypotensive medicinal treatment led to an improvement in role and social functioning.

CONCLUSION

The quality of life of patients with AH comorbid with CCVD is considerably reduced in comparison with that of patients with dorsopathies without cardiovascular diseases and patients with isolated AH. The effectiveness of the inpatient medicinal treatment course in cases of AH comorbid with CCVD was demonstrated in terms of positive dynamics in QOL indices.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

оказывает положительное влияние на умственную и физическую сферу пациентов, а также на общую оценку качества жизни [9, 22]. У больных изолированной АГ курсовое медикаментозное гипотензивное лечение привело к улучшению ролевого и социального функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, значительно снижено в сравнении с больными дорсопатией позвоночника без сердечно-сосудистых заболеваний и больными с изолированной АГ. Показана эффективность курсового стационарного медикаментозного лечения больных АГ, сочетанной с ХЦВЗ, по положительной динамике показателей КЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 4. С. 4–14.
2. Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people // *Lancet*. 2014. Vol. 383 (9932). P. 1899–1911.
3. GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386 (10010). P. 2287–2323.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 1. С. 6–31.
5. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease // *Cerebrovasc. Dis.* 2016. Vol. 42 (3–4). P. 255–262.
6. Noh J., Kim H.C., Shin A. et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013 // *Korean Circ. J.* 2016. Vol. 46 (5). P. 672–680.
7. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.Т. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.
8. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 2. С. 200–208.
9. Park N.H., Song M.S., Shin S.Y., Jeong J.H., Lee H.Y. The effects of medication adherence and health literacy on health-related quality of life in older people with hypertension // *Int. J. Older People Nurs.* 2018. Vol. 13 (3): e12196.
10. Sum G., Salisbury C., Koh G.C. et al. Implications of multimorbidity patterns on health care utilisation and quality of life in middle-income countries: cross-sectional analysis // *J. Glob. Health*. 2019. Vol. 9 (2): 020413.
11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.-E., Almirall J., Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology // *Ann. Fam. Med.* 2012. Vol. 10 (2). P. 142–151.
12. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2016. Vol. 67. P. 130–138.
13. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога // РМЖ. Мед. обозрение. 2018. Т. 2, № 11. С. 26–29.
14. Exner A., Kleinstäuber M., Maier W. et al. Cross-cultural validation of the German version of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in multimorbid elderly people // *Qual. Life Res.* 2018. Vol. 27 (10). P. 2691–2697.
15. Quinodoz A., Déruaz-Luyet A., N'Goran A.A., Herzig L. Prioritization strategies in the care of multimorbid patients in family medicine // *Rev. Med. Suisse*. 2016. Vol. 12 (518). P. 928–931.
16. Onder G., Palmer K., Navickas R. et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS) // *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26 (3). P. 157–159.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. (2014). Arterial hypertension among individuals 25–64 year olds: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE. *Cardiovascular Therapy And Prevention*, 13 (4), 4–14.
2. Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 383 (9932), 1899–1911.
3. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. et al. (2015). GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386 (10010), 2287–2323.
4. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. (2019). Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*, 16 (1), 6–31. In Russ.
5. Meissner A. (2016). Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc. Dis.*, 42 (3–4), 255–262.
6. Noh J., Kim H.C., Shin A. et al. (2016). Prevalence of comorbidity among people with hypertension: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2013. *Korean Circ. J.*, 46 (5), 672–680.
7. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.T. et al. (2017). Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 16, 5–56.
8. Sevostyanova E.V., Nikolaev Y.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. (2019). Polymorbidity in hypertensive patients. *Arterial Hypertension*, 25 (2), 200–208.
9. Park N.H., Song M.S., Shin S.Y., Jeong J.H., Lee H.Y. (2018). The effects of medication adherence and health literacy on health-related quality of life in older people with hypertension. *Int. J. Older People Nurs.*, 13 (3), e12196.
10. Sum G., Salisbury C., Koh G.C. et al. (2019). Implications of multimorbidity patterns on health care utilisation and quality of life in middle-income countries: cross-sectional analysis. *J. Glob. Health*, 9 (2), 020413.
11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.-E., Almirall J., Maddocks H. (2012). A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann. Fam. Med.*, 10 (2), 142–151.
12. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A. (2016). Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 67, 130–138.
13. Ekusheva E.V. (2018). An elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *Russian Medical Inquiry*, 2 (11), 26–29. In Russ.
14. Exner A., Kleinstäuber M., Maier W. et al. (2018). Cross-cultural validation of the German version of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in multimorbid elderly people. *Qual. Life Res.*, 27 (10), 2691–2697.
15. Quinodoz A., Déruaz-Luyet A., N'Goran A.A., Herzig L. (2016). Prioritization strategies in the care of multimorbid patients in family medicine. *Rev. Med. Suisse*, 12 (518), 928–931.

17. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях // Мед. совет. 2013. № 5. С. 70–77.
18. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г. и др. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике // РМЖ. 2009. Т. 17, № 20. С. 1320–1324.
19. De Smedt D., Clays E., Annemans L. et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168 (2). P. 898–903.
20. National Guideline Centre (UK). Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
21. Carvalho M.V., Siqueira L.B., Sousa A.L., Jardim P.C. The influence of hypertension on quality of life // *Arq. Bras. Cardiol.* 2013. Vol. 100 (2). P. 164–174.
22. Souza A.C., Borges J.W., Moreira T.M. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis // *Rev. Saude Publica.* 2016. Vol. 50: 71.
23. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) // *Рос. кардиол. журн.* 2018. Т. 23, № 12. С. 143–228.
24. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide, Lincoln, RI. QualityMetric Incorporated, 2000.
25. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007.
26. Stein J.D., Brown G.C., Brown M.M. et al. The quality of life of patients with hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2002. Vol. 4 (3). P. 181–188.
16. Onder G., Palmer K., Navickas R. et al. (2015). Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JACHRODIS). *Eur. J. Intern. Med.*, 26 (3), 157–159.
17. Shavlovskaya O.A. (2013). Neuroprotective therapy of cerebrovascular diseases in outpatient clinics. *Medical Council*, 5, 70–77.
18. Dadasheva M.N., Podrezova L.A., Shuchalin O.G. et al. (2009). Pattern of therapy of dyscirculatory encephalopathy in patients with arterial hypertension in medical practice. *Russian Medical Inquiry*, 17, 20, 1320–1324. In Russ.
19. De Smedt D., Clays E., Annemans L. et al. (2013). Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *Int. J. Cardiol.*, 168 (2), 898–903.
20. National Guideline Centre (UK) (2016). *Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity*. London: National Institute for Health and Care Excellence.
21. Carvalho M.V., Siqueira L.B., Sousa A.L., Jardim P.C. (2013). The influence of hypertension on quality of life. *Arq. Bras. Cardiol.*, 100 (2), 164–174.
22. Souza A.C., Borges J.W., Moreira T.M. (2016). Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. *Rev. Saude Publica*, 50, 71.
23. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society for Hypertension (ESH). *Russian Cardiological Journal*, 23 (12), 143–228.
24. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. (2020). *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI. QualityMetric Incorporated.
25. Novik A.A., Ionova T.I. (2007). *Guideline for the Quality of Life Measurement in Medicine*. Moscow: OLMA Media Group. In Russ.
26. Stein J.D., Brown G.C., Brown M.M. et al. (2002). The quality of life of patients with hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 4 (3), 181–188.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Севостьянова Евгения Викторовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Николаев Юрий Алексеевич — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, и. о. заместителя директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Поляков Владимир Яковлевич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Образец цитирования: Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 52–62.

ABOUT THE AUTHORS

Sevost'yanova Evgeniya Viktorovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of the Pathogenesis of Somatic Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Nikolaev Yuriy Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Researcher, Acting Deputy Director for Scientific and Medical Work, Head, Laboratory of Pathogenesis of Somatic Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Polyakov Vladimir Yakovlevich — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Pathogenesis of Somatic Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Citation example: Sevost'yanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya. (2020). Assessment of quality of life in patients with hypertension comorbid with chronic cerebrovascular diseases. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 52–62.

Экспериментальное изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему

Королев М.А.¹, Мадонов П.Г.¹, Коненков В.И.¹, Рачковская Л.Н.¹, Шурлыгина А.В.¹, Летягин А.Ю.¹, Чурин А.А.², Дубская Т.Ю.², Ветошкина Т.В.², Сандрикина Л.А.², Фомина Т.И.², Федорова Е.П.²

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

²НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Experimental study of the toxic effect of a drug based on lithium citrate on cardiovascular and central nervous system

Korolev M.A.¹, Madonov P.G.¹, Konenkov V.I.¹, Rachkovskaya L.N.¹, Shurlygina A.V.¹, Letyagin A.Yu.¹, Churin A.A.², Dubskaya T.Yu.², Vetoshkina T.V.², Sandrikina L.A.², Fomina T.I.², Fedorova E.P.²

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk)

²Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

Ц е л ь. Исследование токсического влияния лекарственного препарата (ЛП) на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему (ЦНС) экспериментальных животных (крыс).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы. Препарат вводился внутривенно один раз в сутки в течение 90 сут утром с 10:00 до 11:00. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: три экспериментальные (введение исследуемого ЛП в дозах 400, 2000 и 4000 мг/кг соответственно) и контрольная (введение растворителя). Оценку влияния на ЦНС проводили, исследуя ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле». Эмоциональную реакцию оценивали по методу Brady и Nauta (1953). Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы крыс проводили методом электрокардиографии (ЭКГ).

Р е з у л ь т а т ы. После курсового введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не было отмечено каких-либо значимых изменений ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле». Тест «Эмоциональная реакция» также не показал отличий показателей опытных групп от контрольной. У крыс всех экспериментальных групп при многократном внутривенном введении ЛП не обнаружено нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов ЭКГ и длительности интервалов относительно контрольной группы. Средние значения показателей ЭКГ у животных всех групп не выходили за пределы физиологических норм для данного вида животных.

З а к л ю ч е н и е. Обнаружено отсутствие токсичности препарата на основе цитрата лития в отношении центральной нервной и сердечно-сосудистой систем при длительном введении (90 сут). Полученные данные представляют необходимый фрагмент доклинического изучения препарата для последующего получения разрешения на проведение клинических исследований.

Ключевые слова: цитрат лития, оксид алюминия, полиметилсилоксан, крысы, ориентировочно-исследовательское поведение, эмоциональная реакция, ЭКГ, токсичность.

Поступила 19.09.2020
Принята 27.09.2020

Автор, ответственный за переписку

Королев Максим Александрович: НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
E-mail: kormax@bk.ru

Received 19.09.2020
Accepted 27.09.2020

Corresponding author

Korolev Maksim Aleksandrovich: Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia.
E-mail: kormax@bk.ru

ABSTRACT

Aim. To study the toxic effect of a drug product (DP) based on a complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane on the cardiovascular and central nervous systems of experimental animals.

Materials and methods. The drug was administered intragastrically once a day for 90 days in the morning from 10:00 to 11:00. Experimental animals were divided into 4 groups: three experimental (administration of the studied DP at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg respectively) and one control (administration of the medium). The assessment of the drug effect on the central nervous system was carried out by examining the exploratory behavior of rats in the Open Field test. Emotional response was assessed by the Brady and Nauta method (1953). The assessment of the functional state of the rat cardiovascular system was performed using the electrocardiography (ECG).

Results. After a course of the DP based on the complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, no significant changes in the exploratory behavior in the Open Field test were observed. The Emotional Response test also did not show any differences in the parameters of the experimental groups and the control one. In rats of all experimental groups with repeated intragastric administration of the DP, neither cardiac rate and conduction disturbances, nor changes in the amplitude of the ECG waves and the duration of intervals in comparison with the control group were found. The mean ECG values in animals of all groups did not go beyond the physiological norms for this type of animals.

Conclusion. The absence of toxicity of the drug based on the lithium complex with regards to the central nervous and cardiovascular systems was found after its prolonged administration (90 days). The data obtained represent the necessary fragment of the preclinical study of the DP for the subsequent obtaining permission to conduct clinical trials.

Keywords: lithium citrate, aluminum oxide, polymethylsiloxane, rats, exploratory behavior, emotional response, ECG, toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты на основе лития в клинической практике появились более 70 лет назад. В 1949 году австралийский психиатр Джон Кейд сообщил об антимианиакальной эффективности карбоната лития. С 1960-х годов литий стал препаратом первого выбора для профилактики аффективных эпизодов при расстройствах настроения. Препараты лития также использовались для усиления действия антидепрессантов при устойчивой к ним депрессии. Доказан анти-суицидный эффект лития.

В настоящее время препараты лития активно применяются для лечения биполярных расстройств. Помимо своих стабилизирующих настроение свойств, литий оказывает антисуицидальное, иммуномодулирующее и нейропротекторное действие, что может дополнительно обосновать его клиническую полезность. Несмотря на сказанное выше, использование лития при расстройствах настроения до настоящего времени явно недостаточно. Причины включают в себя введение и продвижение других лекарственных препаратов, а также восприятие лития как «токсического препарата» из-за его побочных эффектов [1–3]. Характерной чертой лекарственных препаратов на основе лития является так называемое узкое терапевтическое окно, когда низкие дозы не достигают клинической эффективности, а высокие сопровождаются токсическими явлениями. Это обстоятельство зачастую не располагает больных к продолжению применения препаратов лития. Проведено большое ретроспективное когорт-

INTRODUCTION

Medications on the basis of lithium appeared in clinical practice more than 70 years ago. In 1949 the Australian psychiatrist John Cade reported on anti-manic effect of lithium carbonate. Since the 1960s lithium has become the first choice medicine for the prevention of affective episodes in mood disorders. Lithium preparations have also been used for the enhancement of antidepressants' effect in depression resistant to conventional therapy. The anti-suicidal effect of lithium has been proven.

Nowadays lithium preparations are used extensively for the treatment of bipolar disorders. In addition to its mood stabilizing properties, lithium has anti-suicide, immunomodulatory and neuroprotective effect, which may further justify its clinical usefulness. Despite the above, the use of lithium in mood disorders is clearly insufficient to date. The reasons include the introduction and promotion of other drugs and also perception of lithium as a “toxic medicine” due to its side effects [1–3]. A characteristic feature of lithium-based medications is the so-called small therapeutic window when low doses do not reach clinical effectiveness, and the high doses are accompanied by toxic phenomena. This circumstance often does not encourage patients to continue using lithium preparations. This is the large retrospective cohort study of the cause of lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder. Of 873 patients treated with lithium, 54% withheld it, that corresponds to 561 episodes of discontinuation. In 62% of cases the use of lithium was stopped because of side effects, in 44% — for

ное исследование причины прекращения приема лития у мужчин и женщин с биполярным расстройством. Из 873 пациентов, получавших литий, 54 % прекратили прием лития, что соответствует 561 эпизоду прекращения приема. В 62 % случаев применение лития было прекращено из-за побочных эффектов, в 44 % — по психиатрическим причинам и в 12 % — по физиологическим причинам [4]. Предпринимаются различные попытки обучения пациентов методам безопасного использования лития [5, 6]. Также существуют подходы с применением математических моделей расчета для эффективного лечения психических расстройств с применением лития [7].

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) — филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» был разработан лекарственный препарат, представляющий собой комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана. В данном препарате воплотились два инновационных подхода. Первый: в качестве активного фармакологического ингредиента используется цитрат лития, который в настоящее время не входит ни в один из зарегистрированных лекарственных препаратов лития. Известно, что разные соли лития отличаются по своей фармакологической активности [8, 9]. Второй: использование депо-матрицы из оксида алюминия и полиметилсилоксана. Главная идея использования депо-матрицы — медленное высвобождение лития при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Благодаря этому устраняется эффект болюсного поступления лития в кровоток и проблема «узкого терапевтического окна». Таким образом, создан оригинальный лекарственный препарат лития, который нуждается в тщательной оценке его токсических свойств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лекарственный препарат — комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана — порошок белого цвета с размером частиц 0.1 мм, содержание лития 0.5 %/вес. ЛП произведен в ООО ФК «Санат» по Лабораторному регламенту № 7-015 на получение лекарственного средства на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, разрабо-

психиатрических reasons, and in 12% — for physiological reasons [4]. Various attempts are being made to train patients in the safe use of lithium [5, 6]. Also there are approaches using mathematical calculation models for effective treatment of mental disorders using lithium [7].

The drug product (DP) representing a complex on the basis of lithium citrate, oxide of aluminum and polymethylsiloxane was developed in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk). Two innovative approaches were embodied in this medicine. First, lithium citrate is used as an active pharmacological agent which is currently not included in any of the registered lithium medicines. It is known that different salts of lithium differ in their pharmacological activity [8, 9]. Second: the use of a depot matrix of aluminum oxide and polymethylsiloxane. The main idea of using a depot matrix is the slow release of lithium when passing through the digestive tract. Owing to it, the effect of bolus entry of lithium into the blood stream and the problem of small therapeutic window are eliminated. Thus, an original lithium drug has been created which needs a thorough assessment of its toxic properties.

AIM OF THE RESEARCH

To study the toxic effect of a drug on a basis of lithium citrate on the cardiovascular and central nervous system in experimental animals.

MATERIALS AND METHODS

The drug, being a complex on the basis of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, is a white powder with a particle size 0.1 mm; lithium content of 0.5%/weight. The drug is produced by LLC PC “Sanat” according to the Laboratory Regulations No. 7-015 for the production of a drug product on the basis of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, developed in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk). The lithium citrate tetrahydrate, being a part of the DP, is produced at the LLC “Altaifarm” according to the specification.

Animals: 120 (60 females, 60 males) outbred, conventional CD stock rats. Supplier: the Department of Experimental Biological Models of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Age at the beginning of DP administration: 2.5 months. Weight at the start of administration: 250–300 g. Rats were kept in the separate vivarium room

танному в НИИКЭЛ. Лития цитрат четырехводный, входящий в состав ЛП, произведен в ООО «Алтайфарм» по ТУ.

Животные: 120 (60 самок, 60 самцов) аут-бредных, конвенциональных крыс стока CD. Поставщик: отдел экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Возраст к началу введения ЛП: 2.5 мес. Вес к началу введения: 250–300 г. Крысы содержались в отдельной комнате вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Principles on Good Laboratory Practice (OECD, ENV/ MC/ CUEM (98)17, 1997); ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD); со ст. 11 федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства РФ, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161); «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2012).

Животные были адаптированы в виварии в течение 5–7 дней до начала введения препарата. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных и еженедельный клинический осмотр до рандомизации. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Препарат вводился внутривентрикулярно один раз в сутки в течение 90 сут. После этого прекращали введение и вели наблюдение за животными в течение 30 сут. Введение осуществлялось утром с 10:00 до 11:00. Первая из тестируемых доз входила в диапазон эффективных (400 мг/кг исследуемого ЛП), вторая и третья превышали эффективную дозу в 5 и 10 раз (2000 и 4000 мг/кг соответственно). Значения доз установлены на основании результатов предварительных фармакологических исследований эффективности лекарственного средства. Животные распределены на 4 группы: 3 экспериментальные (введение изучаемого ЛП в дозе 400, 2000 и 4000 мг/кг соответственно) и контрольная (животные получали растворитель в эквивалентном объеме). Животные распределялись по группам случайным образом так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 10 % от средней массы животных одного пола.

Оценку влияния на ЦНС проводили, исследуя ориентировочно-исследовательское поведение

in accordance with the rules adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 1986); Principles of Good Laboratory Practice (OECD, ENV/MC/CUEM (98) 17, 1997); Principles of Good Laboratory Practice (Federal Standard R 53434-2009, identical to GLP OECD); according to the “On the Circulation of Medicines”, the Federal Law No. 61, of April 12, 2010 (Collected Legislation of the Russian Federation, 2010, No. 16, Art. 1815; No. 31, Art. 4161); Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances (Moscow, 2012).

Animals were adapted to the vivarium within 5–7 days before the start of DP administration. During this period, there was a daily physical examination of the animals and a weekly clinical examination prior to randomization. Animals with the abnormalities found during the examination were not included in the experimental groups.

The DP was administered intragastrically once a day for 90 days. After that, the administration was stopped and animals were observed for 30 days. The DP was given in the morning, from 10:00 to 11:00. The first of the tested doses was within the effective range (400 mg/kg), the second and third ones were 5 and 10 times higher than the effective dose (2000 and 4000 mg/kg respectively). Drug dosage was established based on the results of preliminary pharmacological studies of the drug's efficacy. Animals were divided into 4 groups: 3 experimental groups (with administration of the drug at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg respectively) and a control one (animals received a medium in an equivalent volume). Animals were randomly assigned to groups so that the individual animal weight did not differ by more than 10% from the average in animals of the same gender.

The DP effect on the central nervous system (CNS) was assessed by examining the rat exploratory behavior in the Open Field test. The experimental installation for this test is a chamber of 100 × 100 × 60 cm, with a square floor and white walls. The floor of the chamber is divided into 16 squares, each square has a round hole 6 cm in diameter. From above, the chamber is illuminated by an electric incandescent lamp with a power of 100 W, located at a height of 1 m from the floor of the chamber. The rat was placed in one of the chamber corners, and within 3 min the number of horizontal squares crossed by it (horizontal activity), the number of peeks into the holes (hole exploratory behavior), getting up on hind legs (vertical activity), washings (groomings), defecations (by

крыс в тесте «Открытое поле». Экспериментальная установка для этого теста — камера размером 100 × 100 × 60 см, с квадратным полом и стенками белого цвета. Пол камеры разделен на 16 квадратов, в каждом квадрате — круглое отверстие диаметром 6 см. Сверху камера освещена электрической лампой накаливания мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 1 м от пола камеры. Крыса помещалась в один из углов камеры, и в течение 3 мин регистрировалось количество пересеченных ею горизонтальных квадратов (горизонтальная активность), количество заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), вставаний на задние лапы (вертикальная активность), умывание (груминг), актов дефекации (по количеству фекальных болюсов). Затем все данные суммировались, и определялась общая двигательная активность.

Эмоциональную реакцию оценивали по методу Brady и Nauta (1953), при котором полуколичественным способом определяли реакцию на 4 вида воздействий: захват в клетке, где животное постоянно находится; захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность; мышечное напряжение (реакция на приближение); толчок пинцетом. При этом на протяжении всего периода исследования дополнительно регистрировались дефекация, мочеиспускание и вокализация (всего 7 реакций). Каждую реакцию оценивали по 4-балльной системе, после чего все баллы суммировали, давая общую оценку эмоциональной реакции.

Во всех группах проводили исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы крыс. Электрокардиограмму (ЭКГ) крыс регистрировали на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/В» (программа анализа «Поли-Спектр») во втором стандартном отведении при усилении 1 мВ = 20 мм и скорости записи 50 мм/с под эфирным наркозом в положении животных спиной вверх. У крыс определяли число сердечных сокращений (ЧСС), амплитуду зубцов *P*, *R*, *T* и длительность интервалов *P-Q*, *QT*, *QRS*. Показатели опытных групп сравнивались с соответствующими показателями для контрольных групп животных, для самок и самцов отдельно, на каждый срок регистрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние на центральную нервную систему. После курсового введения лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не было отмечено каких-либо значимых изменений ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» между контрольной и основны-

the number of fecal boluses) were recorded. Then all data were summed up and the total motor activity was determined.

Emotional response was assessed by the Brady and Nauta method (1953), in which the reactions to 4 types of effects were determined semi-quantitatively: grip in a cell where the animal is constantly located; gripping with hand after placing the animal on a flat surface; muscle tension (approach response); push with tweezers. At the same time, throughout the study period, defecation, urination and vocalization were additionally recorded (7 reactions in total). Each reaction was scored by a 4-point system after which all points were summed, giving an overall assessment of the emotional response.

The functional state of the rat cardiovascular system was studied in all groups. The rat electrocardiogram (ECG) was recorded on the Poly-Spectrum-8/V electrocardiograph (Poly-Spectrum Software) in the second standard lead with an amplification of 1 mV = 20 mm and at a recording rate of 50 mm/s, under ether anesthesia in the position of the animal with its back up. Heart rate (HR), amplitude of *P*, *R*, *T* waves and duration of *P-Q*, *QT*, *QRS* intervals were determined. The parameters of the experimental groups were compared with the corresponding data of the control group of animals, for females and males separately, for each registration period.

RESULTS AND DISCUSSION

Effect on the central nervous system. After the course of the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex DP administration, no significant changes in the exploratory behavior were observed in the Open Field test between the control and experimental groups (see Tables 1–4). The Emotional Response test also showed no differences between the experimental groups and the control group (Table 5, 6).

Thus, intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex to rats at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg for 90 days has no toxic effect on the functional state of the CNS.

Effect on the cardiovascular system. In rats of all experimental groups, with repeated intragastric administration of the DP based on the complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, no heart rate and conduction disturbances, as well as changes in the amplitude of ECG waves and duration of intervals relative to the control group were found (see Table 7–10). Mean values of ECG in-

Таблица 1. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самцов в тесте «Открытое поле» на 91-е сутки, $M \pm m$ **Table 1.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the male rats behavior in the Open Field test on the 91st day, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	29.6 ± 3.8	31.6 ± 5.7	29.6 ± 5.7	32.2 ± 6.4
Вертикальная активность / Vertical activity	6.6 ± 1.0	6.2 ± 1.3	7.8 ± 1.7	6.6 ± 1.4
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	9.0 ± 1.1	9.0 ± 1.7	8.0 ± 1.4	8.6 ± 1.5
Груминг / Grooming	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	46.0 ± 4.5	47.4 ± 8.4	46.2 ± 7.8	48.2 ± 8.5
Дефекация / Defecation	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.5

Примечание. Здесь и далее $M \pm m$ — среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического.

Note. Hereinafter, $M \pm m$ is the arithmetic mean and the arithmetic mean error.

Таблица 2. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самок в тесте «Открытое поле» на 91-е сутки, $M \pm m$ **Table 2.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the female rats behavior in the Open Field test on the 91st day, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	38.4 ± 6.2	40.6 ± 5.4	41.0 ± 3.5	40.4 ± 4.1
Вертикальная активность / Vertical activity	8.4 ± 1.3	8.0 ± 1.4	8.6 ± 0.5	7.2 ± 1.2
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	8.4 ± 1.0	8.2 ± 1.3	8.2 ± 1.4	7.2 ± 1.2
Груминг / Grooming	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	55.8 ± 4.8	57.4 ± 3.0	58.2 ± 3.7	55.6 ± 3.1
Дефекация / Defecation	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.6	0.8 ± 0.4

ми группами (табл. 1–4). Тест «Эмоциональная реакция» также не показал отличий показателей опытных групп от контрольной (табл. 5, 6).

Таким образом, внутрижелудочное введение лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана крысам в дозах 400, 2000 и 4000 мг/кг в течение 90 дней не оказывает ток-

дices in animals of all groups did not go beyond physiological norms for this type of animals.

Thus, intragastric administration of the drug based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex at doses of 400, 2000, 4000 mg/kg has no toxic effect on the heart electrical activity.

The presented experimental material is a fragment of a comprehensive study of toxic properties

Таблица 3. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самцов в тесте «Открытое поле» на 30-е сутки после прекращения введения ЛП (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$ **Table 3.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the male rats behavior in the Open Field test on the 30th day after discontinuation of the drug administration (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	30.6 ± 3.8	27.2 ± 4.7	31.2 ± 4.6	33.8 ± 3.1
Вертикальная активность / Vertical activity	7.8 ± 1.2	6.4 ± 1.2	6.8 ± 1.0	7.4 ± 1.1
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	6.8 ± 0.9	4.2 ± 1.1	4.6 ± 0.5	7.4 ± 1.1
Груминг / Grooming	0.6 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.2
Суммарная двигательная активность Total motor activity	45.8 ± 3.9	38.6 ± 4.2	43.4 ± 4.1	49.2 ± 2.2
Дефекация / Defecation	1.0 ± 0.4	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.5	1.4 ± 0.7

Таблица 4. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самок в тесте «Открытое поле» на 30-е сутки после прекращения введения ЛП (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 4. Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the female rats behavior in the Open Field test on the 30th day after discontinuation of the drug administration (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	38.4 ± 3.4	37.0 ± 4.2	38.8 ± 5.2	39.6 ± 5.7
Вертикальная активность / Vertical activity	8.0 ± 1.2	8.0 ± 1.4	8.6 ± 1.5	9.4 ± 2.1
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	8.4 ± 1.4	8.6 ± 1.3	8.8 ± 0.7	9.0 ± 1.9
Груминг / Grooming	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	55.6 ± 2.8	54.0 ± 3.1	57.0 ± 5.4	58.8 ± 6.9
Дефекация / Defecation	1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.8	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.9

сического действия на функциональное состояние ЦНС.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. У крыс всех экспериментальных групп при многократном внутрижелудочном введении лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не обнаружено нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов ЭКГ и длительности интервалов относительно контрольной группы (табл. 7–10). Средние значения показателей ЭКГ у животных всех групп не выходили за

of the DP in question in the context of studying chronic toxicity. These findings are important for at least two reasons. Since there are currently no analogous drugs based on lithium citrate, it is necessary to understand the dose-dependent effect of lithium citrate on the central nervous system and cardiac electrical activity. Since lithium preparations provide for long-term use, it was necessary to conduct an experiment with a duration of the drug administration of 90 days. The findings also represent the necessary fragment of preclinical study for subsequent obtaining permission to conduct clinical studies.

Таблица 5. Индивидуальные данные теста «Эмоциональная реакция» крыс-самцов после внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на 46, 91 и 121-е сутки наблюдения, $M \pm m$

Table 5. Individual data of the Emotional Response test of male rats after intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on 46th, 91st and 121st day of observation, $M \pm m$

Сутки эксперимента Days of experiment	Общая оценка эмоциональной реакции (баллы) Total assessment of emotional response (scores)			
	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
46-е / 46 th	3.4 ± 0.2	3.6 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2
91-е / 91 st	3.4 ± 0.2	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2
121-е / 121 st	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2

Таблица 6. Индивидуальные данные теста «Эмоциональная реакция» крыс-самок после внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на 46, 91 и 121-е сутки наблюдения, $M \pm m$

Table 6. Individual data of the Emotional Response test of female rats after intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on 46th, 91st and 121st day of observation, $M \pm m$

Сутки эксперимента Days of experiment	Общая оценка эмоциональной реакции (баллы) Total assessment of emotional response (scores)			
	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
46-е / 46 th	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2
91-е / 91 st	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.6 ± 0.4
121-е / 121 st	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2

Таблица 7. Показатели электрической активности сердца крыс-самцов на 91-е сутки курса внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, $M \pm m$ **Table 7.** Indicators of electrical activity of the heart in male rats on the 91st day of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	373.40 ± 13.63	395.80 ± 17.00	378.20 ± 10.97	378.20 ± 23.26
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	160.60 ± 8.62	153.40 ± 5.72	160.80 ± 3.71	162.20 ± 11.33
мин. (min)	151.60 ± 7.55	147.40 ± 5.68	152.60 ± 4.49	154.80 ± 9.52
ср. (mean)	155.40 ± 8.29	150.00 ± 5.99	156.20 ± 4.49	158.40 ± 10.33
P, мс (ms)	40.80 ± 3.44	37.75 ± 1.31	40.00 ± 1.41	41.00 ± 3.00
P–R (P–Q), мс (ms)	57.00 ± 3.07	50.50 ± 2.02	50.25 ± 2.59	47.00 ± 1.00
QRS, мс (ms)	59.20 ± 8.57	65.20 ± 10.86	73.00 ± 11.67	84.60 ± 7.28
QT, мс (ms)	84.80 ± 13.51	88.80 ± 12.58	101.00 ± 7.23	84.60 ± 7.28
QTc, мс (ms)	218.60 ± 28.84	229.20 ± 29.06	256.60 ± 15.54	217.40 ± 23.65

Примечание. В табл. 7–9 макс. – максимальный, мин. – минимальный, ср. – средний.

Note. In Table 7–9 max – maximum, min – minimum.

пределы физиологических норм для данного вида животных.

Таким образом, внутрижелудочное введение лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана в дозах 400, 2000, 4000 мг/кг не оказывает токсического влияния на электрическую активность сердца.

Приведенный экспериментальный материал представляет собой фрагмент комплексного исследования токсических свойств данного лекарственного препарата в контексте изучения хронической токсичности. Полученные данные имеют важное значение как минимум по двум причинам. Поскольку в настоящее время нет аналогичных лекарственных препаратов на основе цитрата лития, необходимо представле-

CONCLUSION

The conducted study leads to the following conclusions:

1. The drug product based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex does not have a toxic effect on the functional state of the central nervous system when administered to rats for 90 days.

2. The drug product based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex has no negative effect on the electrical activity of the heart when administered to rats for 90 days.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 8. Показатели электрической активности сердца крыс-самок на 91-е сутки курса внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, $M \pm m$ **Table 8.** Indicators of electrical activity of the heart in female rats on the 91st day of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	365.60 ± 17.69	377.00 ± 14.02	364.00 ± 14.90	377.80 ± 10.35
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	170.00 ± 9.42	163.00 ± 6.80	162.40 ± 13.66	154.00 ± 4.69
мин. (min)	157.80 ± 8.85	154.40 ± 5.90	147.00 ± 7.29	144.60 ± 3.98
ср. (mean)	164.60 ± 8.73	158.60 ± 6.24	154.00 ± 9.49	150.00 ± 4.22
P, мс (ms)	41.75 ± 4.42	40.20 ± 0.97	40.50 ± 1.71	39.75 ± 1.11
P–R (P–Q), мс (ms)	52.25 ± 4.03	55.40 ± 1.75	56.50 ± 5.07	52.25 ± 2.36
QRS, мс (ms)	77.80 ± 8.11	73.00 ± 6.00	72.40 ± 7.87	79.80 ± 8.60
QT, мс (ms)	99.40 ± 20.12	101.80 ± 9.41	83.20 ± 10.82	79.80 ± 8.60
QTc, мс (ms)	217.20 ± 27.70	257.80 ± 25.85	227.20 ± 24.60	206.80 ± 21.39

Таблица 9. Показатели электрической активности сердца крыс-самцов на 30-е сутки после отмены внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 9. Indicators of electrical activity of the heart in male rats on the 30th day after discontinuation of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	340.80 ± 3.57	338.80 ± 20.71	340.80 ± 13.56	356.40 ± 10.09
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	188.40 ± 2.34	183.20 ± 4.45	190.20 ± 8.98	179.20 ± 4.68
мин. (min)	175.60 ± 2.50	173.40 ± 3.96	176.80 ± 6.06	170.40 ± 4.58
ср. (mean)	182.40 ± 1.91	177.60 ± 4.41	183.20 ± 7.34	174.80 ± 4.78
P, мс (ms)	45.40 ± 0.81	44.00 ± 1.58	45.25 ± 1.25	44.25 ± 0.63
P–R (P–Q), мс (ms)	64.20 ± 1.46	58.25 ± 3.88	65.75 ± 4.80	61.00 ± 1.00
QRS, мс (ms)	63.80 ± 2.94	70.40 ± 2.77	65.60 ± 2.38	66.20 ± 2.97
QT, мс (ms)	66.80 ± 4.41	78.40 ± 8.37	75.60 ± 6.68	72.20 ± 8.26
QTc, мс (ms)	171.20 ± 31.86	182.20 ± 23.08	191.40 ± 26.95	179.40 ± 30.30

ние о дозозависимом воздействии лития цитрата на состояние центральной нервной системы и электрической активности сердца. Так как препараты лития предусматривают длительное применение, было необходимо провести эксперимент с продолжительностью введения препарата 90 сут. Полученные данные также представляют необходимый фрагмент доклинического изучения для последующего получения разрешения на проведение клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Лекарственный препарат на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не оказывает токсического влияния на функциональное состояние центральной нервной системы при введении его крысам в течение 90 сут.

2. Лекарственный препарат на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не имеет отрицательного воздействия на электрическую активность сердца при введении его крысам в течение 90 сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 10. Показатели электрической активности сердца крыс-самок на 30-е сутки после отмены внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 10. Indicators of electrical activity of the heart in female rats on the 30th day after discontinuation of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	367.00 ± 23.48	362.00 ± 7.92	369.20 ± 11.60	357.00 ± 9.49
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	171.00 ± 11.10	170.20 ± 4.86	170.60 ± 7.14	178.60 ± 5.04
мин. (min)	162.80 ± 10.06	159.80 ± 3.35	151.80 ± 4.33	156.80 ± 7.76
ср. (mean)	167.00 ± 10.64	164.80 ± 4.03	162.20 ± 5.99	168.40 ± 4.51
P, мс (ms)	42.00 ± 2.00	39.75 ± 1.03	41.60 ± 2.04	42.33 ± 1.45
P–R (P–Q), мс (ms)	44.00 ± 2.00	49.00 ± 1.73	46.60 ± 2.48	49.00 ± 2.65
QRS, мс (ms)	81.80 ± 6.37	92.00 ± 7.84	82.00 ± 4.69	89.80 ± 8.93
QT, мс (ms)	88.00 ± 3.29	92.00 ± 7.84	86.00 ± 4.69	98.40 ± 9.49
QTc, мс (ms)	247.40 ± 24.31	226.60 ± 20.86	225.60 ± 19.42	226.80 ± 36.34

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rybakowski J.K. Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. Oct 2. Vol. 11: 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349.
2. Rybakowski J.K. Lithium treatment in the era of personalized medicine // *Drug Dev. Res.* 2020. Mar 24. doi: 10.1002/ddr.21660.
3. Haggarty S.J., Karmacharya R., Perlis R.H. Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules // *Mol. Psychiatry.* 2020. Jul 7. doi: 10.1038/s41380-020-0831-4.
4. Öhlund L., Ott M., Oja S. et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study // *BMC Psychiatry.* 2018. Vol. 18 (1): 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1.
5. Zolezzi M., Eltorki Y.H., Almaamoon M., Fathy M., Omar N.E. Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium: A literature review // *Ment. Health Clin.* 2018. Vol. 8 (1). P. 41–48. doi: 10.9740/mhc.2018.01.041.
6. Nederlof M., Kupka R.W., Braam A.M., Egberts A., Heerdink E.R. Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2018. Vol. 20 (8). P. 708–720. doi: 10.1111/bdi.12681.
7. Manchia M., Pisanu C., Squassina A., Carpiniello B. Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry // *Pharmgenomics Pers. Med.* 2020. Vol. 13. P. 127–140. doi: 10.2147/PGPM.S198225. eCollection 2020.
8. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Исследование фармакокинетики и компартментализации аскорбата лития // *Молодой ученый.* 2016. № 15 (119). С. 547–555.
9. Рассел Д., Кон Р. Препараты лития [Книга изготовл. по технологии Print on demand]. 2012. 102 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королев Максим Александрович — канд. мед. наук, руководитель лаборатории патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Мадонов Павел Геннадьевич — д-р мед. наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Коненков Владимир Иосифович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Рачковская Любовь Никифоровна — канд. хим. наук, руководитель лаборатории фармацевтических технологий НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Rybakowski J.K. (2018, Oct 2). Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front. Mol. Neurosci.*, 11, 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349.
2. Rybakowski J.K. (2020, Mar 24). Lithium treatment in the era of personalized medicine. *Drug Dev. Res.* doi: 10.1002/ddr.21660.
3. Haggarty S.J., Karmacharya R., Perlis R.H. (2020, Jul 7). Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules. *Mol. Psychiatry.* doi: 10.1038/s41380-020-0831-4.
4. Öhlund L., Ott M., Oja S. et al. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 18 (1), 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1.
5. Zolezzi M., Eltorki Y.H., Almaamoon M., Fathy M., Omar N.E. (2018). Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium: A literature review. *Ment. Health Clin.*, 8 (1), 41–48. doi: 10.9740/mhc.2018.01.041.
6. Nederlof M., Kupka R.W., Braam A.M., Egberts A., Heerdink E.R. (2018). Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 20 (8), 708–720. doi: 10.1111/bdi.12681.
7. Manchia M., Pisanu C., Squassina A., Carpiniello B. (2020). Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry. *Pharmgenomics Pers. Med.*, 13, 127–140. doi: 10.2147/PGPM.S198225. eCollection 2020.
8. Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. (2016). Study of the pharmacokinetics and compartmentalization of lithium ascorbate. *Young Scientist*, (119), 547–555. In Russ.
9. Russell D., Con R. (2012). *Lithium Preparations*. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Korolev Maksim Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Madonov Pavel Gennadyevich — Dr. Sci. (Med.), Head, Division of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Konenkov Vladimir Iosifovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, the RAS Academician, Scientific Director, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Rachkovskaya Lyubov Nikiforovna — Cand. Sci. (Chem.), Head, Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Shurlygina Anna Veniaminovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Шурлыгина Анна Вениаминовна — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Летягин Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Чурин Алексей Александрович — д-р мед. наук, руководитель отдела лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Дубская Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Ветошкина Татьяна Владимировна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Сандрикина Любовь Александровна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Фомина Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Федорова Елена Павловна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Образец цитирования: Королев М.А., Мадонов П.Г., Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В., Летягин А.Ю., Чурин А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П. Экспериментальное изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 63–73.

Letyagin Andrei Yuryevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Churin Aleksey Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Head, Division of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Dubskaya Tatyana Yuryevna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Vetoshkina Tatyana Vladimirovna — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Sandrikina Lyubov Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Fomina Tatyana Ivanovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Fedorova Elena Pavlovna — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Citation example: Korolev M.A., Madonov P.G., Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Shurlygina A.V., Letyagin A.Yu., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P. (2020). Experimental study of the toxic effect of a drug based on lithium citrate on cardiovascular and central nervous system. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 63–73.

Анализ лекарственного обеспечения населения сельских поселений Новосибирской области

Джупаров А.С.¹, Джупарова И.А.²

¹ООО «Фармакопейка-Тюмень» (Новосибирск)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Analysis of Novosibirsk Region rural settlements population drug provision

Dzhuparov A.S.¹, Dzhuparova I.A.²

¹LLC "Pharmakopeika-Tyumen" (Novosibirsk)

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ системы лекарственного обеспечения населения, проживающего в муниципальных районах Новосибирской области (НСО), за период 2012–2020 гг. Установлено, что в НСО в перечень лекарственных препаратов (ЛП), продажа которых может осуществляться медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями, входит 254 ЛП по международному непатентованному наименованию, 620 торговых наименований ЛП из 55 фармакотерапевтических групп. Результаты исследования цен на ЛП из действующего Перечня ЛП показывают, что большая их часть (82 %) входит в ценовую категорию до 300 руб., что свидетельствует о доступности фармацевтической помощи сельскому населению НСО. Вместе с тем выявлено отсутствие единого подхода к формированию регионального перечня ЛП, что ставит жителей муниципальных районов НСО в совершенно разные условия с точки зрения доступности ЛП.

Предложены мероприятия по оптимизации системы лекарственного обеспечения сельского населения НСО: мониторинг лекарственных средств на наличие у них государственной регистрации не реже 1 раза в квартал и внесение изменений в действующий Перечень; контроль наличия жизненно необходимых и важнейших ЛП в ассортименте фельдшерско-акушерских пунктов с учетом видов оказываемой в них медицинской помощи и уровня цен.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, фельдшерско-акушерский пункт, медицинская организация, лекарственные препараты.

ABSTRACT

The analysis of the drug provision for the population living in the municipal districts of the Novosibirsk Region (NR) for the period 2012–2020 was carried out. It was established that in the NR the List of drug products (DP), the sale of which can be carried out by medical organizations licensed for pharmaceutical activity and their separate divisions, includes 254 drug products under the international non-proprietary names, 620 trade names medicines from 55 pharmacotherapeutic groups. The results of the study of DP prices from the current List show that most of them (82%) are included into the price category up to 300 rubles, that testifies to availability of the pharmaceutical care to rural population of the NR. At the same time, the lack of a unified approach to the formation of the regional List of DP is revealed, which puts residents of NR municipal districts in completely different conditions in terms of drug availability.

Measures are proposed for optimization of the pharmaceutical care provision system for rural population of the NR: monitoring of DP as to having the state registration at least 1 time a quarter and making changes to the current List; control of availability of vital and essential medicines in the assortment of medical and obstetric stations taking into account types of the medical care provided there and the price level.

Keywords: pharmaceutical care provision, medical and obstetric station, medical organization, drug products.

Поступила 21.07.2020
Принята 18.08.2020

Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 21.07.2020
Accepted 18.08.2020

Corresponding author
Dzhuparova Irina Alekseyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии со ст. 55 федерального закона РФ от 12.04.2010 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» медицинским организациям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленным подразделениям (амбулаториям, фельдшерским и фельдшерско-акушерским пунктам (ФАП), центрам (отделениям) общей врачебной (семейной) практики), расположенным в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, разрешено осуществлять розничную торговлю лекарственными препаратами, зарегистрированными на территории РФ.

Согласно приказа Министерства здравоохранения и социального развития России от 26.06.2010 № 735н отпуску из медицинских организаций и обособленных подразделений медицинских организаций подлежат лекарственные средства (ЛС), зарегистрированные в РФ в установленном порядке и включенные в перечень ЛС, сформированный с учетом потребности субъекта РФ.

Вместе с тем проблемы лекарственного обеспечения населения, и особенно удаленных территорий, с позиции формирования регионального подхода, концепции надлежащих фармацевтических практик изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ лекарственного обеспечения населения сельских поселений Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Система лекарственного обеспечения населения, проживающего в муниципальных районах Новосибирской области (НСО) за период 2012–2020 гг.; нормативные документы, регламентирующие медицинское и лекарственное обеспечение сельских жителей Новосибирской области, опубликованные на официальном сайте Министерства здравоохранения Новосибирской области; Перечень лекарственных препаратов, продажа которых может осуществляться медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют аптечные организации (АО); Государственный реестр лекарственных средств РФ (2020).

INTRODUCTION

According to the Article 55 of the Russian Federation Federal law of April 12, 2010 No 61-FL “On Drug Circulation”, the medical organizations licensed for pharmaceutical activity and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant’s and medical and obstetric stations (MOS), centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements, in which there are no pharmacy organizations, are authorized to carry out retail trade of the medicines registered in the territory of the Russian Federation.

According to the Order No. 735n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Roszdravnadzor) of June 26, 2010, the drug products (DP) registered in the Russian Federation in accordance with the established procedure and included in the List of DP, formed taking into account the need of the constituent territory of the Russian Federation, can be released by medical organizations and their separate divisions.

At the same time, the problems of drug provision, especially to remote areas, from the standpoint of the formation of a regional approach, the concepts of Good Pharmacy Practice are studied insufficiently.

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of drug provision for the population of the Novosibirsk Region rural settlements.

MATERIALS AND METHODS

The system of drug provision for the population living in municipal districts of the Novosibirsk Region (NR) during 2012–2020; the regulatory documents governing medical and drug provision of rural residents of the Novosibirsk Region published on the official site of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region; the List of drugs, that can be sold by the medical organizations having the license for pharmaceutical activity and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant’s and medical and obstetric stations, the centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements of the Novosibirsk region without pharmacy organizations (PO); State Register of Medicines of the Russian Federation (2020).

During the study, the following methods were applied: logical, process, statistical, and also content analysis.

В ходе исследования применялись методы: логический, процессный, статистический, а также контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Новосибирскую область входят 30 муниципальных районов, 17 поселков городского типа, 428 сельских администраций. Качество и доступность фармацевтической помощи сельскому населению обусловлены уменьшением численности медицинских организаций, большим радиусом обслуживания одной аптечной организацией, недостаточностью развития инфраструктуры, отсутствием достаточного количества квалифицированных фармацевтических кадров [1, 2]. По данным Росстата на 01.01.2020 сельское население в Новосибирской области составляет 605 997 чел., или 22.7 % от общего числа населения Новосибирской области; количество сельских населенных пунктов, входящих в 30 муниципальных районов, — 1534. По состоянию на 01.01.2020 31 медицинская организация имеет лицензию на фармацевтическую деятельность. В состав этих организаций входит 971 обособленное подразделение (амбулатории, ФАП, центры (отделения) общей врачебной (семейной) практики), расположенные в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют АО [3].

Фельдшерско-акушерский пункт как структурное подразделение медицинской организации (или же ее структурного подразделения) предназначен для оказания первичной доврачебной медико-санитарной помощи (далее — доврачебная медицинская помощь), а также помощи в виде облегчения различных тяжелых симптомов, что позволяет повысить качество жизни пациента (паллиативная медицинская помощь) в сельских населенных пунктах [4]. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15.05.2012 N 543н (ред. от 03.12.2019) (приложение № 15) «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» определены задачи ФАП:

- диагностика, а также лечение различных неосложненных острых заболеваний, хронических заболеваний и их обострений, прочих состояний, травм, отравлений по назначению врача;
- заблаговременные, выполненные в нужном объеме назначения врача согласно действующим стандартам оказания первичной медико-санитарной помощи;
- проведение профилактических и лечебных процедур;

RESULTS AND DISCUSSION

The Novosibirsk Region includes 30 municipal districts, 17 urban-type settlements, 428 rural administrations. The quality and availability of the pharmaceutical care for the rural population are conditioned by a decrease in the number of medical organizations, a large service-area radius for one pharmacy organization, insufficient infrastructure development, and the lack of a sufficient number of qualified pharmaceutical personnel [1, 2]. According to the Russian Federal State Statistics Service by January 1, 2020, the rural population in the Novosibirsk Region made 605 997 people, or 22.7% of the total number of the Novosibirsk Region population; the number of the rural settlements constituting the 30 municipal districts was 1534. As of January 1, 2020, 31 medical organizations had the license for pharmaceutical activities. These organizations included 971 separate divisions (out-patient clinics, MOS, the centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements of the Novosibirsk region, in which there were no PO [3].

The medical and obstetric station as a structural subdivision of the medical organization (or its structural unit) is intended for rendering primary pre-medical care (further — premedical care) and also the care in relief of various severe symptoms, that allows to increase quality of life of a patient (palliative medical care) in rural settlements [4]. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 15, 2012 No. of 543n (as amended on December 3, 2019) (annex No. 15) “On approval of the Regulation on the organization of primary health care for the adult population” defined the tasks of medical and obstetric station:

- diagnosis, as well as treatment of various uncomplicated acute diseases, chronic diseases and their exacerbations, other conditions, injuries, poisonings as prescribed by a doctor;
- advance completion of doctor’s appointments in the required amount, and in accordance with the current standards of primary health care provision;
- carrying out preventive and therapeutic procedures;
- organization of home in-patient care (in particular, when providing palliative care);
- implementation of measures to promote a healthy lifestyle;
- providing palliative care to patients, including those with oncology diseases, who need narcotic and potent drugs, in accordance with the recommendations of specialist doctors;
- participation in activities for the organization of the first-aid before arrival of health professionals

- организация стационара на дому (в частности, при оказании паллиативной помощи);
- осуществление мероприятий по формированию здорового образа жизни;
- оказание паллиативной помощи больным, в том числе больным онкологическими заболеваниями, нуждающимся в наркотических и сильнодействующих ЛС в соответствии с рекомендациями врачей-специалистов;
- участие в мероприятиях по организации оказания первой помощи до прихода медицинских работников населению малочисленных и/или расположенных на значительном удалении от медицинских организаций населенных пунктов, при угрожающих жизни состояниях и/или заболеваниях;
- проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий;
- обеспечение рецептами на ЛС для амбулаторного лечения граждан в рамках оказания государственной социальной помощи и граждан, имеющих право на получение лекарственных средств бесплатно и со скидкой;
- реализация ЛС и медицинских изделий в случае отсутствия на территории населенного пункта аптечных организаций;
- осуществление взаимодействия с медицинскими организациями, территориальными органами Роспотребнадзора и Росздравнадзора по вопросам оказания доврачебной медицинской помощи и др.

В соответствии с федеральным законом от 4 мая 2011 г. (в ред. от 31.07.2020) № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» фармацевтическая деятельность подлежит лицензированию. Лицензионные требования к организациям, осуществляющим розничную торговлю лекарственными препаратами, регламентированы постановлением правительства РФ от 22 декабря 2011 г. № 1081 (ред. от 15.05.2020) «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности». Абзац 3 подпункта «д» п. 4 этого положения касается образования специалистов, которое должны иметь медицинские работники ФАП: «Для осуществления фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения в обособленных подразделениях медицинских организаций <необходимо> дополнительное профессиональное образование в части розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения при наличии права на осуществление медицинской деятельности».

to the population of small and/or located at a considerable distance from the medical organizations settlements, in life-threatening conditions and/or diseases;

- carrying out sanitary and hygienic, and anti-epidemic measures;
- providing with drug recipes for out-patient treatment of citizens within the framework of state social assistance, and citizens who are entitled to receive medicines free of charge and at a discount;
- selling of medicines and medical devices in the absence of pharmacy organizations on the territory of the settlement;
- implementation of interaction with the medical organizations, territorial authorities of the Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protection and Human Wellbeing and the Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development on the provision of the premedical care, etc.

In accordance with the Federal Law No. 99-FL of May 4, 2011 (as amended on 07.31.2020) “On Licensing Certain Types of Activity”, pharmaceutical activity is subject to licensing. Licensing requirements for organizations engaged in retail trade of drug products are regulated by the Russian Federation Government Decree No. 1081 of December 22, 2011 (as amended on 05.15.2020) “On Approval of the Regulation on the Licensing of the Pharmaceutical Activity.” Item 4, sub-item *d*, paragraph 3 of this Regulation concerns an education of specialists, that health professionals of medical and obstetric station must have: “Implementation of pharmaceutical activity in the sphere of drugs for medical application in separate divisions of medical organizations <requires> additional professional education regarding retail trade of drugs for medical use with the right to carry out medical activities.”

Dispensing drugs for medical use by separate divisions of the state medical organizations of the Novosibirsk Region having the license for pharmaceutical activity, located in rural settlements, that have no pharmacy organizations, is carried out according to the requirements of the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 735n of 26.08.2010 “On Approval of the Regulations on Dispensing of medicinal (drug) products for medical use by medical organizations, licensed for pharmaceutical activity, and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant’s and medical and obstetric stations, centers (departments) of general medical (family) practice) located in rural settlements, having no pharmacy organizations”; and the Order of the Ministry of Health No. 647n of August 31, 2016 “On Approval of the

Отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения обособленными подразделениями государственных медицинских организаций Новосибирской области, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, расположенными в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют аптечные организации, осуществляется в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 № 735н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации» и приказа Министерства здравоохранения от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

В результате анализа организации розничной торговли ЛП через структурные подразделения медицинских организаций за 2012–2020 гг. установлено, что Министерством здравоохранения Новосибирской области только 11.12.2017 (ред. от 22.01.2019) приказом № 3256 был утвержден Перечень лекарственных препаратов (за исключением наркотических и психотропных лекарственных препаратов), продажа которых может осуществляться в обособленных подразделениях медицинских организаций (МО), имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность и расположенных в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют АО.

Контент-анализ нормативных документов, регламентирующих лекарственное обеспечение населения, проживающего в муниципальных районах Новосибирской области за период 2012–2020 гг., показал, что отсутствует единый подход к формированию регионального Перечня лекарственных препаратов, что ставит жителей муниципальных районов в совершенно разные условия по их доступности.

Установлено, что в Перечень лекарственных препаратов, продажа которых может осуществляться медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях Новоси-

Rules of Good Pharmacy Practice of Medicinal Products for Medical Use.”

As a result of the analysis concerning the retail trade organization of DP through structural subdivisions of medical organizations during 2012–2020 it was established that the Ministry of Health of the Novosibirsk Region only on December 11, 2017 (as amended on January 22, 2019) by Order No. 3256 approved the List of DP (except for narcotic and psychotropic drugs), the sale of which can be carried out in separate divisions of medical organizations (MO) licensed for pharmaceutical activity and located in the Novosibirsk Region’s rural settlements, in which there are no PO.

A content analysis of the regulatory documents governing drug provision of the population living in municipal districts of the Novosibirsk Region during 2012–2020, showed that there is no unified approach to formation of the regional List of DP, that puts residents of municipal districts in completely different conditions regarding availability of medicinal products.

It has been established that the List of DP, the sale of which can be carried out by medical organizations licensed for pharmaceutical activity, and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant’s and medical and obstetric stations, centers (departments) of general medical (family) practice) located in rural settlements of the Novosibirsk region, where there are no PO, includes 254 medicinal products with international non-proprietary names (INN), 620 trade names (TN) of medicines from 55 pharmacotherapeutic groups.

The study of the relevance of the List of DP was conducted according to the State Register of Medicines of the Russian Federation (version 2020). It was established that the validity of the registration certificate of 39 (15.35%) medicines from the List approved by the Order No. 3256 of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region on December 11, 2017 (as amended on January 22, 2019) has expired. In this regard, it is necessary to conduct continuous monitoring of medicines for their state registration, and make changes to the current List, which in our opinion will contribute to improving the quality of drug provision of the population living in rural settlements of the Novosibirsk Region.

The assortment of DP has to correspond the type and volume of the medical care provided in medical and obstetric stations; at the same time, the availability of vital and essential drugs (VED), and over-the-counter drugs is obligatory. Types of medical care delivered by a medical and obstetric station,

бирской области, в которых отсутствуют АО, входит 254 лекарственных препарата с международным непатентованным наименованием (МНН), 620 торговых наименований (ТН) лекарственных препаратов из 55 фармакотерапевтических групп.

Изучение актуальности Перечня лекарственных средств проводилось согласно Государственного реестра лекарственных средств РФ (версия 2020 г.). Установлено, что у 39 (15,35 %) лекарственных средств из Перечня, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Новосибирской области от 11 декабря 2017 г. (ред. от 22.01.2019) № 3256, срок действия регистрационного удостоверения истек. В связи с этим представляется необходимым проведение постоянного мониторинга лекарственных средств на наличие у них государственной регистрации и внесение изменений в действующий Перечень, что будет, по нашему мнению, способствовать повышению качества лекарственного обеспечения населения, проживающего в сельских поселениях Новосибирской области.

Для оказания фармацевтической помощи ассортимент лекарственных препаратов должен соответствовать видам и объему медицинской помощи, оказываемой в ФАП, при этом обязательно наличие жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) и препаратов безрецептурного отпуска. При анализе регионального перечня нами были учтены виды оказываемой медицинской помощи ФАП, использование лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП. Ниже представлена характеристика Перечня лекарственных препаратов, разрешенных к реализации через ФАП в Новосибирской области:

Количество ЛП:

МНН 254
ТН 620

Количество фармакотерапевтических групп ЛП ... 55

Удельный вес (%):

наименований ЖНВЛП 42,1
безрецептурных ЛП 55,1

Действующий Перечень лекарственных препаратов включает 107 (42,1 %) наименований лекарственных средств из списка ЖНВЛП, утвержденного распоряжением правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р. На долю безрецептурных препаратов приходится 140 (55,1 %) наименований ассортимента ЛС.

Структурные подразделения медицинских организаций не формируют розничные цены. Формирование розничных цен, в том числе на ЛП, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, осуществляется поставщиком ЛП [1, 5–7].

use of medicines from the VED List were considered during the analysis of the Regional List. Characteristics of the medicines in the List allowed for realization through medical and obstetric stations in the Novosibirsk region are presented below:

Quantity of drugs:

INN 254
TN 620

Number of pharmacotherapeutic groups of the DP 55

Proportion (%):

names of VED 42,1
over-the-counter drug 55,1

The current List of DP includes 107 (42,1%) names of medicines from the VED List approved by the Order No. 2406-r of the Russian Federation Government of October 12, 2019. Over-the-counter medicines account for 140 (55,1%) names of the drug assortment.

Structural subdivisions of medical organizations do not form retail prices. Their formation, including those remedies in the List of Vital and Essential Drugs, is carried out by the medicinal product supplier [1, 5–7].

The study of drug prices from the current List approved in the Novosibirsk Region allowed to establish that most of them (82%) belong to the price category up to 300 rubles. This indicates the availability of the pharmaceutical assistance to the rural population of the Novosibirsk Region.

To increase the level of profitability of medical and obstetric stations as a retail entity, the assortment includes medical devices, disinfectants, personal hygiene products, medical utensils, facilities for care of the patients, newborns and children, eyewear and its care items, mineral waters, products of clinical and dietary nutrition, dietary supplements, perfumery and cosmetic products. The nomenclature of this part of the additional assortment is formed by health professional of a medical and obstetric station at their own discretion, and depend on the needs and income level of the population.

Responsibility for the organization and control over the sale of drugs in the separate structural divisions by order of the head of the medical organization is assigned to the responsible persons (health professionals of medical and obstetric station). Drug sale regulations are observed. It was established that mainly health workers who has reached a retirement age are employed at the medical and obstetric stations of the Novosibirsk Region. The introduction of drug labeling from July 1, 2020 causes difficulties in the organization of timely drug provision of the pop-

Исследование цен на лекарственные препараты из действующего Перечня лекарственных препаратов Новосибирской области позволило установить, что большая их часть (82 %) входит в ценовую категорию до 300 руб. Это свидетельствует о доступности фармацевтической помощи сельскому населению Новосибирской области.

Для повышения уровня доходности функционирования ФАП как субъекта розничной торговли в ассортимент включают медицинские изделия, дезинфицирующие средства, предметы и средства личной гигиены, посуду для медицинских целей, предметы и средства, предназначенные для ухода за больными, новорожденными и детьми, очковую оптику и средства ухода за ней, минеральные воды, продукты лечебного и диетического питания, биологически активные добавки, парфюмерно-косметическую продукцию. Номенклатура этой части дополнительного ассортимента формируется самостоятельно медицинским работником ФАП в зависимости от потребности и уровня дохода населения.

Ответственность за организацию и контроль над реализацией ЛП в обособленных структурных подразделениях приказом руководителя медицинской организации возложена на ответственных лиц (медицинских работников ФАП). Правила продажи лекарственных препаратов соблюдаются. Установлено, что в ФАП Новосибирской области работают преимущественно медицинские работники, достигшие пенсионного возраста. Введение маркировки лекарственных препаратов с 01.07.2020 вызывает трудности в организации работы по своевременному обеспечению населения лекарственными препаратами, отмечается низкая мотивация труда медицинских работников (введение персональной материальной ответственности, незначительные де-

улати; besides, there is a low motivation for the work in medical professionals (introduction of personal liability, insignificant monetary surcharges for pharmaceutical activity).

CONCLUSION

The study of a drug provision system in the NR rural settlements revealed the need for its optimization. Hence, the following measures are proposed: monitoring of medicines for the state registration at least 1 time a quarter and modification of the current List of DP; control of availability of vital and essential drugs in the assortment of medical and obstetric stations, taking into account types of the medical care provided and drugs price level.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

нежные доплаты за осуществление фармацевтической деятельности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение системы лекарственного обеспечения населения сельских поселений НСО выявило необходимость ее оптимизации. В связи с этим предложены следующие меры: мониторинг лекарственных средств на наличие у них государственной регистрации не реже 1 раза в квартал и внесение изменений в действующий Перечень; контроль наличия жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в ассортименте ФАП с учетом видов оказываемой в них медицинской помощи и уровня цен.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьяченко Р.Г. Управление качеством фармацевтических работ и услуг в аптечных организациях: дис. ... канд. фармацевт. наук. Пятигорск, 2014. 180 с.
2. Крупнова И.В. Лекарственное обеспечение сельского населения — важная социально значимая задача // Вестн. Росздравнадзора. 2011. № 1. С. 27–30.
3. Об утверждении перечня медицинских организаций, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленных подразделений (амбулаторий, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов, центров (отделений) общей врачебной (семейной) практики), расположенных в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют аптечные организации, и Перечня лекарственных препаратов (за исключением

REFERENCES

1. Dyachenko R.G. (2014). Management of quality of pharmaceutical activities in the pharmaceutical organizations. Cand. Sci. (Pharmaceut.) thesis. Pyatigorsk, 180 p. In Russ.
2. Krupnova I.V. (2011). Pharmaceutical care provision is an important socially task. *Bulletin of Federal Health Care Supervisory Agency*, 1, 27–30. In Russ.
3. On a confirmation of the list of the medical organizations with the license for pharmaceutical activity and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant's and medical and obstetric stations, the centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements of the Novosibirsk Region, where there are no pharmaceutical organizations, and the List of Medicines (except for narcotic and psy-

- наркотических ЛП и психотропных ЛП), продажа которых может осуществляться медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях Новосибирской области, в которых отсутствуют аптечные организации: Приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 11.12.2017 (ред. от 22.01.2019) № 3256. URL: <https://zdrav.nso.ru/page/580?page=2>. Дата обращения: 24.09.2020.
4. Sharma S., Bodla R.B., Shweta S., Pathak D.P. Pharmaceutical quality management system: a review // *Int. J. Drug Reg. Aff.* 2014. Vol. 2 (3). P. 67–68.
 5. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 647н от 31.08.2016. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/>. Дата обращения: 24.09.2020.
 6. Балахонова Е.Г. Методические подходы к оптимизации лекарственного обеспечения жителей сельских населенных пунктов: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.03. Пермь, 2012. 23 с.
 7. Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 № 735н. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=164378>. Дата обращения: 24.09.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Джупаров Александр Сергеевич — провизор ООО «Фармакопейка-Тюмень» (Новосибирск).

Джупарова Ирина Алексеевна — д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товарооборота ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Джупаров А.С., Джупарова И.А. Анализ лекарственного обеспечения населения сельских поселений Новосибирской области // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 74–81.

chotropic drugs), which sale can be carried out by the medical organizations with the license for pharmaceutical activity and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant's and medical and obstetric stations, centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements of the Novosibirsk Region, where there are no pharmaceutical organizations: The Order of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region of 11.12.2017 (as amended on 22.01.2019) No. 3256. Retrieved on September 24, 2020 from <https://zdrav.nso.ru/page/580?page=2>. In Russ.

4. Sharma S., Bodla R.B., Shweta S., Pathak D.P. (2014). Pharmaceutical quality management system: a review. *Int. J. Drug Reg. Aff.*, 2 (3), 67–68.
5. On a confirmation of Rules of Good Pharmacy Practice of medicines for human use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n of 31.08.2016. Retrieved on September 24, 2020 from <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810>. In Russ.
6. Balakhonova E.G. (2012). Methodical approaches to optimization of pharmaceutical care provision of rural settlements residents. Cand. Sci. (Pharmaceut.) thesis. Perm, 23 p. In Russ.
7. On a confirmation of Rules of release of medicines for human use by the medical organizations with the license for pharmaceutical activity and their separate divisions (out-patient clinics, medical assistant's and medical and obstetric stations, the centers (departments) of the general medical (family) practice) located in rural settlements, where there are no pharmaceutical organizations: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 26.08.2010 No. 735n. Retrieved on September 24, 2020 from <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=164378>. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Dzhuparov Aleksandr Sergeevich — Pharmacist, LLC “Pharmacopeika-Tyumen” (Novosibirsk).

Dzhuparova Irina Alekseyevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Assistant Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Merchandising, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Dzhuparov A.S., Dzhuparova I.A. (2020). Analysis of Novosibirsk Region rural settlements population drug provision. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 74–81.

Применение цефалоспоринов в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан

Савченкова Л.В.¹, Саидова М.Н.², Пулотзода И.П.³

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца (Украина)

²Таджикский национальный университет (Республика Таджикистан)

³Главное управление службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения по Согдийской области (Республика Таджикистан)

Use of cephalosporins in a multifield hospital of the Republic of Tajikistan

Savchenkova L.V.¹, Saidova M.N.², Pulutzoda I.P.³

¹Bogomolets National Medical University (Ukraine)

²Tajik National University (Republic of Tajikistan)

³Main Department of the State Surveillance Service of Healthcare and Social Protection in the Sughd Region (Republic of Tajikistan)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Анализ применения цефалоспориновых антибиотиков в многопрофильном стационаре (МПС) Республики Таджикистан в 2011–2018 гг.

Материалы и методы. Для оценки динамики применения цефалоспоринов использовали стандартизованную АТС/DDD-методологию (показатели: «DDD (Defined Daily Doses — количество установленных суточных доз)/100 койко-дней», «общее DDDs за год», «процент от общего DDDs»).

Результаты. В лечении различных заболеваний инфекционного генеза значительно чаще используются цефалоспорины по сравнению с антимикробными препаратами (АМП) других классов. Доля цефалоспоринов в структуре всех АМП, применяемых в МПС, составляет около 70 %. Безусловным лидером является цефтриаксон, применение которого за указанный период возросло в 7.5 раза. Снижение применения цефалоспоринов первого поколения следует считать положительной тенденцией в подходах к антибактериальной терапии. Отмечались лишь единичные случаи применения цефалоспоринов 3-го поколения — цефтазидима и цефоперазона, а также цефалоспорины 4-го поколения — цефепима, которое носило случайный характер.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут служить обоснованием для планирования закупок лекарственных препаратов для многопрофильных стационаров, а также использоваться для анализа рациональности применения антимикробных препаратов, учитывая опасность развития антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антимикробные препараты, цефалоспорины, АТС/DDD-методология, Таджикистан.

ABSTRACT

Aim. Analysis of the use of cephalosporin antibiotics in a multifield hospital (MH) of the Republic of Tajikistan in 2011–2018.

Materials and methods. To assess the dynamics of the use of cephalosporins, the ATC/DDD methodology was used (parameters: index DDDs (Defined Daily Doses) / 100 bed-days, total DDDs per year, percentage of total DDDs).

Results. In the treatment of various infectious diseases, cephalosporins are much more often used in comparison with antimicrobial drugs (AMD) of other classes. The proportion of cephalosporins in the structure of all AMD used in the MH is about 70%. The undisputed leader is ceftriaxone, the use of which has increased by 7.5 times over the indicated period. The decline in the use of first-generation cephalosporins should be considered a positive trend in approaches to anti-

Поступила 28.08.2020
Принята 20.09.2020

Автор, ответственный за переписку
Саидова Мухаббат Нарзуллоевна: Таджикский национальный университет, 734025, г. Душанбе, просп. Рудаки, 17.
E-mail: narzullos@mail.ru

Received 28.08.2020
Accepted 20.09.2020

Corresponding author
Saidova Mukhabbat Narzulloyevna: Tajik National University, 17, Rudaki Prospect, Dushanbe, 734025, Republik of Tajikistan.
E-mail: narzullos@mail.ru

biotic therapy. There were only isolated cases of the use of 3rd generation cephalosporins — ceftazidime and cefoperazone, as well as the 4th generation cephalosporins — cefepime, which were random.

Conclusion. The results of the study can serve as a rationale for planning the procurement of drugs for multifield hospitals, as well as for the analysis of the antimicrobial drugs use rationality, taking into account the risk of antibiotic resistance development.

Keywords: antimicrobial drugs, cephalosporins, ATC/DDD methodology, the Republic of Tajikistan.

ВВЕДЕНИЕ

Цефалоспориновые антибиотики применяются в клинической практике с середины XX в., и более чем за 50 лет синтезировано около 50 препаратов этой группы. В последнее десятилетие во многих странах мира, в том числе в Республике Таджикистан, наблюдается резкое увеличение частоты их применения [1, 2]. Препараты этой группы в настоящее время занимают ведущее место и широко применяются в стационаре при бактериальных инфекциях практически любой локализации. При многих заболеваниях они входят в схемы терапии в качестве средств первого ряда, включены в протоколы лечения заболеваний различной этиологии. По мнению большинства специалистов такой интерес к препаратам данной группы объясняется особенностями их фармакодинамики, быстрым бактерицидным действием, фармакокинетическими характеристиками, удобством применения и дозировки, низкой токсичностью, хорошей переносимостью и возможностью комбинации с другими антибактериальными средствами [3–5].

Однако в последние годы наблюдается тревожная тенденция к снижению эффективности цефалоспоринов (ЦС) в результате распространения как госпитальных штаммов микроорганизмов, так и в целом микроорганизмов с пониженной чувствительностью или устойчивых к этой группе антибиотиков. В связи с этим большинство специалистов сходятся во мнении о необходимости пересмотра подходов к использованию цефалоспориновых антибиотиков при лечении инфекций в стационаре с учетом современных тенденций распространения антибиотикорезистентности.

Как известно, цефалоспориновые антибиотики имеют широкий спектр антимикробной активности, однако есть микроорганизмы, в отношении которых ЦС лишены фармакологической активности. Это прежде всего облигатные и факультативные внутриклеточные микроорганизмы — хламидии, риккетсии, легионеллы, микоплазмы. Истинной природной резистентностью к ЦС обладают только микоплазмы, так как в их клеточной оболочке отсутствует пептидогликан, который является мишенью для этих препара-

INTRODUCTION

Cephalosporin antibiotics have been used in clinical practice since the middle of the 20th century, and about 50 drugs of this group have been synthesized in more than 50 years. In the last decade, in many countries of the world, including the Republic of Tajikistan, there has been a sharp increase in the frequency of their use [1, 2]. The drugs of this group currently occupy a leading place and are widely administered in hospitals for bacterial infections of almost any localization. For many diseases, they are included in the therapy regimens as first-line agents, are incorporated into the treatment protocols for diseases of various etiology. According to the most experts, this interest in the drugs of this group is explained by the peculiarities of their pharmacodynamics, fast bactericidal action, pharmacokinetic characteristics, ease of use and dosage, low toxicity, good tolerance and the possibility of combination with other antibacterial agents [3–5].

However, in recent years, there has been an alarming trend towards a decrease in the effectiveness of cephalosporins (CS) as a result of the spread of both nosocomial strains of microorganisms and, in general, microorganisms with reduced sensitivity or resistant to this group of antibiotics. In this regard, most experts agree on the need to revise the approaches to the use of cephalosporin antibiotics in the treatment of infections in a hospital, taking into account the current trends in the spread of antibiotic resistance.

As you know, cephalosporin antibiotics have a wide spectrum of antimicrobial activity, however, there are microorganisms in relation to which CS lack pharmacological activity. These are, first of all, obligate and facultative intracellular microorganisms — *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Legionella*, *Mycoplasma*. Only *Mycoplasmas* have true natural resistance to CS since there is no peptidoglycan in their cell membrane which is a target for these drugs. In relation to *Chlamydia* and *Legionella*, CS exhibit some activity *in vitro*, however, due to the fact that the drugs do not penetrate into cells (where these pathogens are localized), they do not have clinical activity. Cephalosporin antibiotics also do not show activity against enterococci and Gram-negative anaer-

тов. В отношении хламидий и легионелл ЦС проявляют некоторую активность *in vitro*, однако в связи с тем, что препараты не проникают внутрь клеток (где локализуются эти возбудители), клинической активностью они не обладают. Цефалоспориновые антибиотики также не проявляют активность в отношении энтерококков и грамотрицательных анаэробных микроорганизмов, за исключением цефамицинов (цефокситин, цефотетан, цефметазол) [3, 4].

Динамическое наблюдение за использованием антибиотиков различных групп дает возможность выявить тенденции этого процесса и частично прогнозировать развитие резистентности к ним, что позволяет разработать стратегию их назначения, способную в некоторой степени снизить последствия распространения чувствительности к антибиотикам. Начиная с 1997 г. проводится постоянный мониторинг применения антибактериальных препаратов в рамках проекта ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) в 26 странах Евросоюза, а в последние годы в России и странах Балтии [6]. В Таджикистане исследования применения антибактериальных препаратов с использованием унифицированных международных показателей единичны и не систематизированы. Учитывая высокий интерес к антибактериальным препаратам из группы ЦС в клинической практике, а также опасность бесконтрольного применения антибиотиков, авторы провели оценку применения ЦС в многопрофильном стационаре (МПС) Республики Таджикистан.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ применения цефалоспориновых антибиотиков в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан в 2011–2018 гг. с использованием DDD-методологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения динамики применения ЦС использовали стандартизированную АТС/DDD-методологию (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (Анатомо-терапевтическо-химическая классификация)/Defined Daily Dose — установленная суточная доза), позволяющую оценить потребление лекарственных средств (ЛС), сравнить полученные результаты и разработать рекомендации по рациональному назначению препаратов данной группы. Использование ЛС из группы ЦС в условиях МПС оценивали по показателям «DDD (количество установленных суточных доз)/100 койко-дней», «об-

общих микроорганизмов, с исключением цефамидов (цефокситин, цефотетан, цефметазол) [3, 4].

Динамическое наблюдение за использованием различных групп антибиотиков делает возможным выявить тенденции в этом процессе и частично предсказать развитие резистентности к ним, что позволяет разработать стратегию их назначения, способную в некоторой степени снизить последствия распространения чувствительности к антибиотикам. Начиная с 1997 г. проводится постоянный мониторинг применения антибактериальных препаратов в рамках проекта ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) в 26 странах Евросоюза, а в последние годы в России и странах Балтии [6]. В Таджикистане исследования применения антибактериальных препаратов с использованием унифицированных международных показателей единичны и не систематизированы. Учитывая высокий интерес к антибактериальным препаратам из группы ЦС в клинической практике, а также опасность бесконтрольного применения антибиотиков, авторы провели оценку применения ЦС в многопрофильном стационаре (МПС) Республики Таджикистан.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ применения цефалоспориновых антибиотиков в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан в 2011–2018 гг. с использованием DDD-методологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения динамики применения ЦС использовали стандартизированную АТС/DDD-методологию (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System / Defined Daily Dose) — установленная суточная доза, позволяющую оценить потребление лекарственных средств (ЛС), сравнить полученные результаты и разработать рекомендации по рациональному назначению препаратов данной группы. Использование ЛС из группы ЦС в условиях МПС оценивали по показателям «DDD (количество установленных суточных доз)/100 койко-дней», «общих микроорганизмов, с исключением цефамидов (цефокситин, цефотетан, цефметазол) [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЦС широко используются в клинической практике, составляя более половины от общей суммы назначений лекарственных средств в МПС Республики Таджикистан, в то время как динамика доли ЦС в спектре использования антибиотиков (АМД) постепенно увеличивается. Так, в 2011 г. доля ЦС в общей сумме назначений составила 59,6%, в 2016 г. — 72,37%, что является более чем 2/3 от общей суммы назначений в МПС. Именно ЦС, доля которых увеличилась на 10% (рис. 1) за 5 лет. Рис. 1 показывает, что уровень

щее DDDs за год», а также «процент от общего DDDs», в соответствии с установленной суточной дозой этого ЛС на данный год, принятой ВОЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЦС широко применяются в клинической практике, составляя более половины назначений ЛС в МПС Республики Таджикистан, при этом в динамике доля ЦС в спектре применяемых антимикробных препаратов (АМП) постепенно растет. Так, в 2011 г. процент от общего DDDs данной группы ЛС составил 59.6, в 2016 г. — 72.37, т. е. более 2/3 из назначенных в стационаре АМП — это именно ЦС, доля применения которых за 5 лет выросла на 10 % (рис. 1). Из рис. 1 видно, что уровень применения ЦС 2015 г. сохраняется до 2018 г., находясь в диапазоне 61.35–72.37 %.

При анализе такого показателя, как «общее DDDs за год», было установлено, что в период 2011–2018 гг. доля применения ЦС выросла в 5.8 раза, составляя 2556 DDDs в 2011 г. и 14 838.48 DDDs в 2018 г., что является существенным, поскольку как на мировом фармацевтическом рынке, так и на фармацевтическом рынке Таджикистана антибактериальные препараты других групп представлены достаточно широко.

Полученные данные подтверждаются при анализе такого показателя, как «DDD/100 койко-дней». Из рис. 2 видно, что для ЦС этот показатель за анализируемый период вырос более чем в 6 раз, составляя в 2011 г. 23.5 DDDs, а в 2018 г. — 144.08 DDDs.

use of CS in 2015 is maintained until 2018, being in the range of 61.35–72.37%.

When analyzing the total DDDs per year, it was found that in the period 2011–2018, the proportion of CS use increased 5.8 times, amounting to 2556 DDDs in 2011 and 14 838.48 DDDs in 2018, which is significant since antibacterial drugs of other groups are widely represented both in the world pharmaceutical market and in the pharmaceutical market of Tajikistan.

The data obtained are confirmed by the analysis of such an indicator as DDDs / 100 bed-days. Fig. 2 shows that for CS this index increased by more than 6 times over the analyzed period, amounting to 23.5 DDDs in 2011, and 144.08 DDDs in 2018.

Taking into account the wide range of drugs of this group on the pharmaceutical market, in the future it was of interest to analyze the range of CS used in the treatment process. During the analyzed period, the MH used exclusively cephalosporins of the 1st and 3rd generations (cefazolin, ceftriaxone, cefoperazone, ceftazidime). As you know, the 1st generation CS have a very limited spectrum of action on Gram-positive bacteria (mainly staphylococci), significantly inferior in activity to penicillin against streptococci and pneumococci. In relation to most Gram-negative pathogens, atypical microorganisms, CS are not effective [3]. The analysis showed that in 2011–2012 the range of purchased AMD from the CS group included only cefazolin and ceftriaxone. As seen from Fig. 3, there is a gradual increase in the proportion of ceftriaxone use with a corresponding decrease in that of cefazolin, which may indicate a loss of interest in

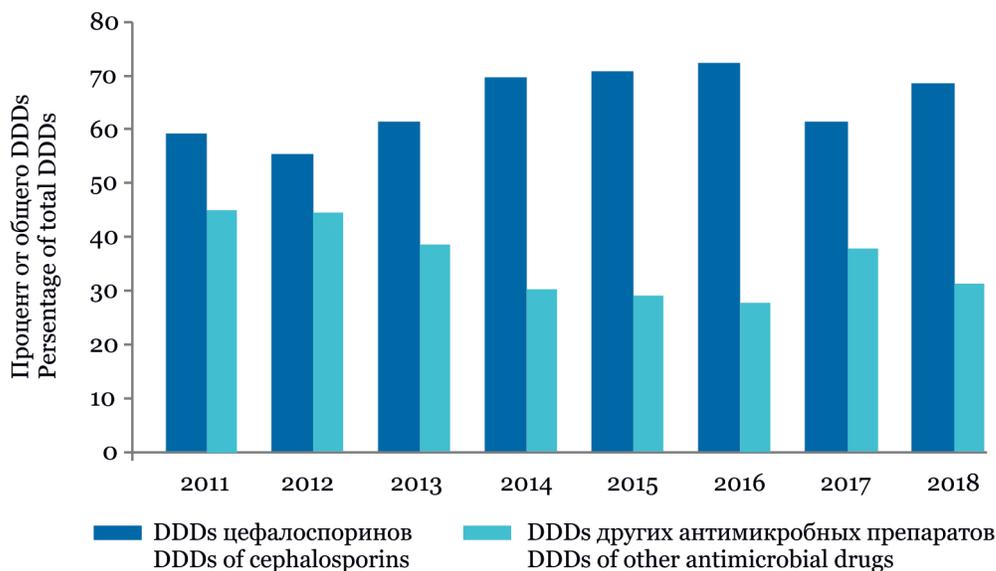


Рис. 1. Динамика применения цефалоспориновых антибиотиков в многопрофильном стационаре по показателю «процент от общего DDDs» в 2011–2018 гг.

Fig. 1. Dynamics of the use of cephalosporin antibiotics in a multifield hospital in terms of percentage of total DDDs in 2011–2018

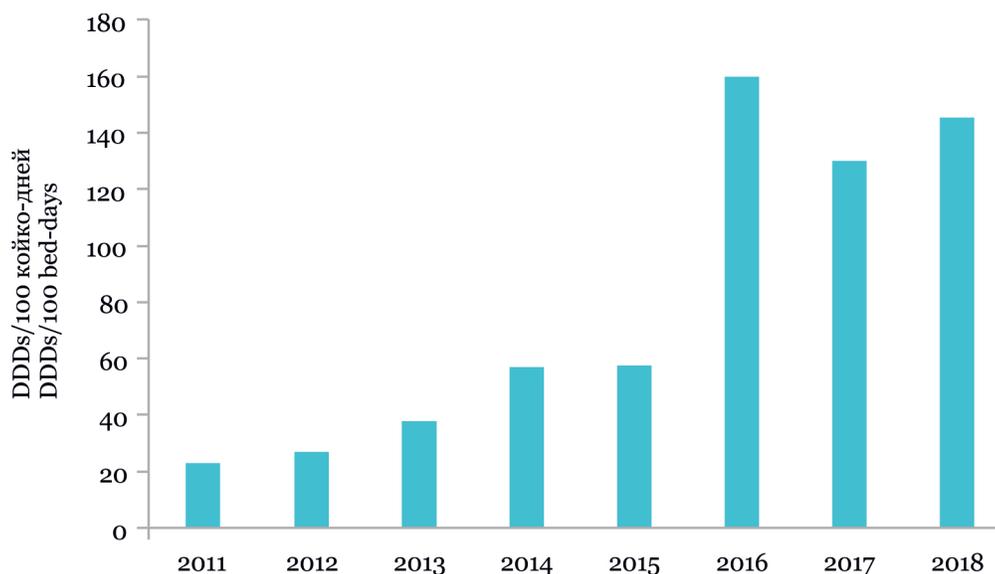


Рис. 2. Динамика применения цефалоспориновых антибиотиков в многопрофильном стационаре по показателю «DDDs/100 койко-дней» в 2011–2018 гг.

Fig. 2. Dynamics of the use of cephalosporin antibiotics in a multifield hospital in terms of DDDs / 100 bed-days in 2011–2018

Учитывая широкий ассортимент препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, в дальнейшем представляло интерес проанализировать спектр используемых в лечебном процессе ЦС. За анализируемый период в МПС применялись исключительно цефалоспорины 1-го и 3-го поколений (цефазолин, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим). Как известно, ЦС 1-го поколения имеют очень ограниченный спектр действия на грамположительную микрофлору (преимущественно стафилококки), значительно уступая в активности пенициллину в отношении стрептококков и пневмококков. В отношении большинства грамотрицательных возбудителей, атипичных микроорганизмов ЦС не эффективны [3]. Проведенный анализ показал, что в 2011–2012 гг. спектр закупаемых АМП из группы ЦС включал исключительно цефазолин и цефтриаксон. Как видно из рис. 3, наблюдается постепенное увеличение доли применения цефтриаксона с соответствующим снижением доли использования цефазолина, что может свидетельствовать о потере интереса к данному препарату, в том числе и по причине развития антибиотикорезистентности. Так, за последние 8 лет общий объем применения цефазолина увеличился в 2.8 раза, тогда как цефтриаксона — в 7.5 раза.

Полученные данные подтверждаются при анализе такого показателя, как «процент от общего DDDs». Из рис. 4 видно, что доля применения цефазолина за рассматриваемые 8 лет снизилась с 35.9 % в 2011 г. до 17.3 % в 2018 г., в то же время доля применения цефтриаксона за указан-

this drug, including due to the development of antibiotic resistance. Thus, over the past 8 years, the total consumption of cefazolin has increased 2.8 times, while ceftriaxone has increased by 7.5 times.

The data obtained are confirmed by the analysis of such an indicator as percentage of total DDDs. Fig. 4 shows that the proportion of cefazolin use over the 8 years decreased from 35.9% in 2011 to 17.3% in 2018, while the rate of ceftriaxone use over the indicated period increased from 64.1% in 2011 to 82.7% in 2018, which suggests the transition to therapy with 3rd generation cephalosporins, and primarily ceftriaxone.

In the presence of the general increase in demand for CS in the structure of used antibacterial agents, the consumption of cefazolin in the period 2011–2015 was quite stable and amounted to 8.6–10.9 DDDs / 100 bed-days, in 2015–2018 it increased significantly — 22.7–39.5 DDDs / 100 bed-days. While the use of ceftriaxone in 2011 was 14.9 DDDs / 100 bed-days, and in 2018 — 119.5 DDDs / 100 bed-days. The data obtained indicate a serious increase in the prescriptions of ceftriaxone for the analyzed period, the use of which increased 8 times, and a relative increase in the prescriptions of cefazolin, the use of which increased only 2.8 times. This fact should be considered not as an indicator of an increase in interest in the first generation CS, namely cefazolin, but as a result of an increase in demand for CS in general.

The data obtained once again confirm the trend towards the predominant use of 3rd generation cephalosporins in the treatment of different infectious diseases. Despite the fact that nine molecules of this class

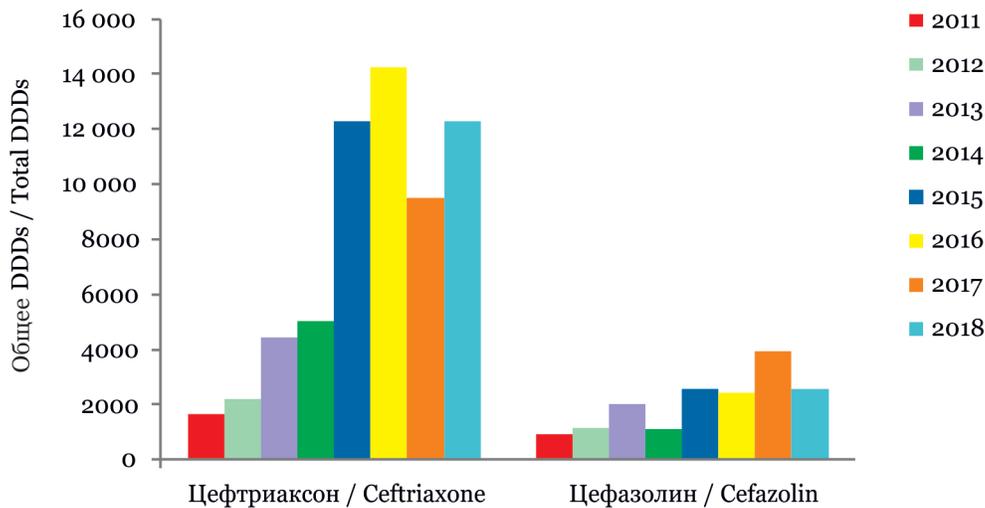


Рис. 3. Динамика применения отдельных АМП из группы цефалоспоринов по показателю «общее DDDs за год» в 2011–2018 гг.

Fig. 3. Dynamics of the use of some AMD from the group of cephalosporins in terms of total DDDs per year in 2011–2018

ный период выросла с 64.1 % в 2011 г. до 82.7 % в 2018 г., что свидетельствует о переходе на терапию цефалоспоридами 3-го поколения, и в первую очередь цефтриаксоном.

На фоне общего увеличения спроса на ЦС в структуре применяемых антибактериальных средств использование цефазолина в период 2011–2015 гг. было достаточно стабильным и составляло 8.6–10.9 DDDs/100 койко-дней, в 2015–2018 гг. существенно возросло — 22.7–39.5 DDDs/100 койко-дней. Применение цефтриаксона в 2011 г. составляло 14.9 DDDs/100 койко-дней, а в 2018 г. — 119.5 DDDs/100 койко-дней. Полученные данные свидетельствуют о серьезном увеличении назначений за анализируемый период

of antimicrobial drugs are registered in the Republic of Tajikistan, ceftriaxone is the most prescribed antibiotic in this group. The drug is easy to use, due to the long half-life, it can be used once or twice a day. Ceftriaxone is included in the treatment standards for most infectious diseases of various organs and systems, is well combined with other drugs, allows to expand the spectrum of antibacterial action and increase the effectiveness of empiric antibacterial therapy.

In 2013–2018, there were isolated cases of the use of other AMD from the group of the 3rd generation cephalosporins — ceftazidime and cefoperazone, as well as the 4th generation cephalosporin — cefepime. However, it should be noted that the use of these drugs in MH was less than 2 DDDs / 100 bed-days.

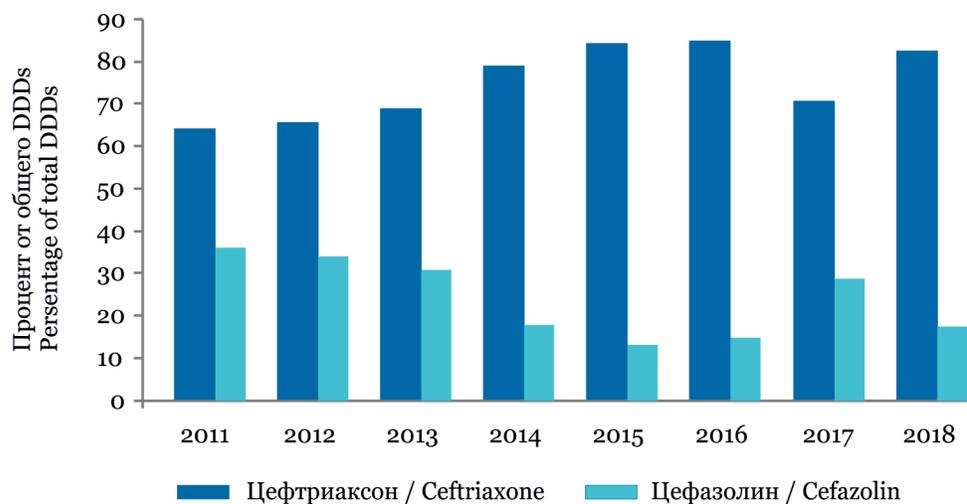


Рис. 4. Динамика потребления отдельных АМП из группы цефалоспоринов по показателю «процент от общего DDDs» в 2011–2018 гг.

Fig. 4. Dynamics of the use of some AMD from the group of cephalosporins in terms of percentage of total DDDs in 2011–2018

цефтриаксона, применение которого возросло в 8 раз, и относительном увеличении назначений цефазолина, использование которого возросло лишь в 2.8 раза. Данный факт следует рассматривать не как показатель повышения интереса к ЦС первого поколения, а именно цефазолину, а как результат повышения спроса на ЦС в целом.

Полученные данные еще раз подтверждают тенденцию к преимущественному использованию цефалоспоринов 3-го поколения в лечении инфекционных заболеваний различного генеза. Несмотря на то, что в Республике Таджикистан запатентовано девять молекул антимикробных препаратов этого класса, наиболее назначаемым антибиотиком в этой группе является цефтриаксон. Препарат удобен в применении, благодаря длительному периоду полувыведения может использоваться один-два раза в сутки. Цефтриаксон входит в стандарты лечения большинства инфекционных заболеваний различных органов и систем, хорошо комбинируется с другими препаратами, позволяет расширить спектр антибактериального действия и повысить эффективность эмпирической антибактериальной терапии.

В 2013–2018 гг. отмечались единичные случаи применения других представителей АМП из группы цефалоспоринов 3-го поколения — цефтазидима и цефоперазона, а также цефалоспоринов 4-го поколения — цефепима. Однако следует отметить, что применение этих препаратов в МПС составило менее 2 DDDs /100 койко-дней.

Цефалоспорины четвертого поколения были разработаны как препараты, активные против полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы широкого и расширенного спектра действия. Эти препараты рекомендуются для лечения больных с тяжелыми госпитальными и внебольничными инфекциями, вызванными как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами, а также анаэробами. Кроме того, эти препараты способны проникать внутрь бактериальной клетки и задерживаться там, что и обеспечивает надежный бактерицидный эффект [2, 4, 7]. По-видимому, позиционирование цефалоспоринов четвертого поколения в качестве препаратов резерва и обуславливает низкий уровень их потребления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало проведенное исследование, в лечении инфекционных заболеваний различного генеза в МПС Республики Таджикистан чаще всего используются цефалоспориновые антибиотики. Безусловным лидером является цефтриаксон.

Fourth-generation cephalosporins have been developed as drugs active against multidrug-resistant Gram-negative microorganisms producing broad and extended spectrum β-lactamases. These drugs are recommended for the treatment of patients with severe hospital and community-acquired infections caused by both Gram-positive and Gram-negative microorganisms, as well as anaerobes. In addition, these drugs are able to penetrate into the bacterial cell and stay there, which ensures a reliable bactericidal effect [2, 4, 7]. Apparently, the positioning of the fourth generation cephalosporins as drugs for salvage therapy is responsible for the low level of their consumption.

CONCLUSION

As the study showed, in the treatment of various infectious diseases in MH of the Republic of Tajikistan, cephalosporin antibiotics are the most often used. Ceftriaxone is the undisputed leader. The decline in the use of first-generation cephalosporins (cefazolin) should be considered a positive trend in approaches to antibiotic therapy. However, the great popularity of ceftriaxone carries the potential danger of increasing resistance to this drug, which requires more careful monitoring of its use in the MH settings and in outpatient practice.

The presented results reflecting the actual practice of using antibacterial drugs in MH of the Republic of Tajikistan, can serve as a justification for planning procurement of drugs, and also be used to analyze the rationality of using AMD, taking into account the risk of development of antibiotic resistance.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Снижение применения цефалоспоринов первого поколения (цефазолина) следует считать положительной тенденцией в подходах к антибактериальной терапии. Однако большая популярность цефтриаксона несет в себе потенциальную опасность роста резистентности к этому препарату, что требует более тщательного контроля его применения в условиях МПС и в амбулаторной практике.

Представленные результаты, отражающие реальную практику применения антибактериальных препаратов в МПС Республики Таджикистан, могут служить обоснованием для планирования закупок ЛС, а также использоваться для анализа рациональности применения АМП, учитывая опасность развития антибиотикорезистентности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis. Part 1: causes and threats // *Pharm. Ther.* 2015. Vol. 40 (4). P. 277–283.
2. Хайтович Н.В. Цефалоспорины при лечении респираторных заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике педиатра // *Здоровье ребенка*. 2013. № 1 (44). С. 141–145.
3. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., Бобылева А.А., Барашко О.Д. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры // *Арх. внутренней медицины*. 2015. № 3 (23). С. 63–74.
4. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health // *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2009. Vol. 32 (6). P. 515–533.
5. Yulia R., Giovanni B.E., Khansa A.A. et al. The third-generation cephalosporin use in a regional general hospital in Indonesia // *Int. Res. Pharm.* 2018. Vol. 9 (9). P. 41–45.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption: Annual Epidemiological Report for 2018. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>. Дата обращения: 11.10.2020.
7. Максимов М.Л., Каннер Е.В. Подходы к фармако-терапии внебольничной пневмонии. Обзор современных рекомендаций // *Рус. мед. журн. Мед. обозрение*. 2015. Т. 23, № 4. С. 194–196.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савченкова Лариса Васильевна — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (Украина).

Саидова Мухаббат Нарзуллоевна — канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармации Таджикского национального университета (Республика Таджикистан).

Пулотзода Илхом Пулот — руководитель Главного управления службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения по Согдийской области (Республика Таджикистан).

Образец цитирования: Савченкова Л.В., Саидова М.Н., Пулотзода И.П. Применение цефалоспоринов в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 82–89.

REFERENCES

1. Ventola C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis. Part 1: Causes and Threats. *Pharm. Ther.*, 40 (4), 277–283.
2. Khajtovich N.V. (2013). Cephalosporins for treatment of respiratory diseases in outpatient pediatric practice. *Child's Health*, 1 (44), 141–145. In Russ.
3. Rachina S.A., Kozlov R.S., Dekhnich N.N., Bobyleva A.A., Barashko O.D. (2015). Antibacterial therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: review of guidelines and clinical examples. *Russian Archives of Internal Medicine*, 3 (23), 63–74. In Russ.
4. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2009). *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 32 (6), 515–533.
5. Yulia R., Giovanni B.E., Khansa A.A. et al. (2018). The third-generation cephalosporin use in a regional general hospital in Indonesia. *Int. Res. Pharm.*, 9 (9), 41–45.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption: Annual Epidemiological Report for 2018. Retrieved October 11, 2020 from <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>.
7. Maksimov M.L., Kanner E.V. (2015). Approaches to the pharmacotherapy of community-acquired pneumonia. Review of current guidelines. *Russian Medical Inquiry*, 23 (4), 194–196. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Savchenkova Larisa Vasilyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (Ukraine).

Saidova Mukhabbat Narzulloevna — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacy, Tajik National University (Republic of Tajikistan).

Pulotzoda Ilkhom Pulot — Head, Main Department of the State Surveillance Service for Health Care and Social Protection in the Sughd Region (Republic of Tajikistan).

Citation example: Savchenkova L.V., Saidova M.N., Pulotzoda I.P. (2020). Use of cephalosporins in a multifield hospital of the Republic of Tajikistan. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 82–89.

Характер и динамика изменений в фасеточных суставах при различной степени дегенерации межпозвоночных дисков

Конев В.П.¹, Кривошеин А.Е.^{1,2}, Колесов С.В.³, Московский С.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области» (Омск)

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва)

The nature and dynamics of the facet joints changes in varying grades of intervertebral disc degeneration

Konev V.P.¹, Krivoshein A.E.^{1,2}, Kolesov S.V.³, Moscovsky S.N.¹

¹Omsk State Medical University

²Clinical Medical and Surgical Center (Omsk)

³Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics

АННОТАЦИЯ

Исследовались биопсийные материалы 145 пациентов, которым после комплексного клинико-инструментального исследования, с учетом степени дегенерации межпозвоночных дисков по Pfirrmann, проведены декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства на поясничном отделе позвоночника, с полной или частичной фасетэктомией на уровне поражения. Все исследуемые биопсийные материалы были разделены на 4 группы в зависимости от степени дегенерации межпозвоночного диска по Pfirrmann у пациента: группа 1 — II степень (ст.) дегенерации ($n = 31$); группа 2 — III ст. ($n = 36$); группа 3 — IV ст. ($n = 46$); группа 4 — V ст. ($n = 32$).

Установлено увеличение объемного содержания хондроцитов в промежуточной зоне. Возрастание клеточной плотности связано с увеличением доли 3- и 4-клеточных лагун и появлением 4–6-клеточных скоплений на поздних стадиях дегенерации диска. При этом объемное содержание хондроцитов в поверхностной зоне значительно снижалось.

Выявленный характер и динамика изменений в фасеточных суставах могут использоваться при интерпретации результатов нейровизуализации для более обоснованного выбора методик фиксации позвоночно-двигательного сегмента при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника.

Ключевые слова: дегенерация, фасеточный сустав, межпозвоночный диск, Pfirrmann.

ABSTRACT

Biopsy materials from 145 patients were studied. All patients after a comprehensive clinical and instrumental examination, taking into account the grade of intervertebral disk degeneration according to Pfirrmann, underwent decompression and stabilization interventions on the lumbar spine, with a complete or partial facetectomy at the level of the lesion. All examined biopsy materials were divided into 4 groups depending on the grade of intervertebral disk degeneration according to Pfirrmann: group 1 — grade II ($n = 31$); group 2 — grade III ($n = 36$); group 3 — grade IV ($n = 46$); group 4 — grade V ($n = 32$).

An increase in volume fraction of chondrocytes in intermediate zone was established. The cellular density growth was associated with an increase in the proportion of 3- and 4-cell lacunae and the emergence of 4–6 cell clusters at the advanced stages of disk degeneration. At the same time, the chondrocyte volume fraction in the superficial zone decreased significantly.

The revealed nature and dynamics of changes in the facet joints can be used in the interpretation of neuroimaging results for more reasonable choice of fixation techniques of a spinal motion segment in degenerative diseases of lumbar spine.

Keywords: degeneration, facet joint, intervertebral disk, Pfirrmann.

Поступила 02.09.2020
Принята 28.09.2020

Автор, ответственный за переписку
Конев Владимир Павлович: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: vpkonev@mail.ru

Received 02.09.2020
Accepted 28.09.2020

Corresponding author
Konev Vladimir Pavlovich: Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: vpkonev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Успешные результаты оперативного лечения дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника варьируются в значительном диапазоне от 57 до 96 % [1–4]. Наибольшее распространение получили декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства с использованием ригидных систем фиксации позвоночно-двигательного сегмента. Неудовлетворительные результаты таких хирургических вмешательств, прежде всего связанные с развитием синдрома смежного сегмента, послеоперационной нестабильностью, псевдоартрозом, стимулируют исследователей к поиску основных причин, определяющих развитие осложнений [5, 6]. Формирование синдрома смежного диска связано с увеличением нагрузки на фасеточные суставы и межпозвонковые диски смежного уровня. Особое внимание уделяется состоянию фасеточных суставов при использовании различных вариантов динамической фиксации позвоночника, а именно степени дегенерации суставов по Fujiwara, «тропизму дугоотростчатых суставов», показателю фасеточного угла, а также степени дегенерации диска по Pfirrmann [7–9].

Описанные в литературе результаты клинико-инструментальных исследований показывают высокую эффективность и важность комплексных методов предоперационной оценки пораженных позвоночно-двигательных сегментов с учетом данных параметров. Однако остаются нерешенными вопросы, как фасеточный артроз влияет на нестабильность при дегенеративных процессах в поясничном отделе позвоночника и есть ли зависимость подвижности фасеточных суставов от половой принадлежности [10–12]. Отсутствие научных публикаций, посвященных морфологическому анализу изменений фасеточных суставов при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника в зависимости от степени дегенерации межпозвонкового диска, послужило причиной для написания этой работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характер и динамику изменений в тканях фасеточных суставов при различных степенях дегенерации межпозвонковых дисков по Pfirrmann.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2017 по декабрь 2018 г. в отделении травматологии № 2 (вертебрологии) БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области» г. Омска выполнено 160 операций по поводу

INTRODUCTION

Successful results of surgical treatment of degenerative stenosis of the lumbar spine vary in the considerable range from 57 to 96% [1–4]. Decompression and stabilization interventions with the use of rigid systems of a spinal motion segment fixation are the most widespread. The unsatisfactory results of such surgical interventions, primarily associated with the development of the adjacent segment syndrome, postoperative instability, pseudoarthrosis, stimulate researchers to find the basic causes responsible for the development of complications [5, 6]. Development of adjacent disk disease is connected with an increase in load on the facet joints and intervertebral disks of the adjacent level. Special attention given to a condition of facet joints when using various options of dynamic stabilization of the spine, namely the degree of joint degeneration according to Fujiwara, facet joint tropism, indicator of a facet angle and also disk degeneration grade according to Pfirrmann grading system [7–9].

The results of clinical researches show the high effectiveness and importance of the comprehensive techniques of preoperative assessment of the affected spinal motion segments taking into account these parameters. However, questions as how facet arthrosis influences the instability in degenerative processes in the lumbar spine, and whether there is a dependence of the facet joints mobility on gender, still remain unresolved [10–12]. The lack of scientific publications devoted to the morphological analysis of changes of the facet joints in degenerative diseases of the lumbar spine depending on the grade of intervertebral disk degeneration was the reason for writing this work.

AIM OF THE RESEARCH

To study the nature and dynamics of changes in the facet joint tissues with various intervertebral disks degeneration grades according to Pfirrmann.

MATERIALS AND METHODS

From January, 2017 to December, 2018 there were performed 160 surgeries for degenerative diseases of the lumbar spine in the Department of Traumatology No. 2 (vertebrology) of the Clinical Medical and Surgical Center (Omsk). The research included biopsy materials of 145 patients, who, after the comprehensive clinical examination, taking into account the Pfirrmann intervertebral disk degeneration grade, underwent treatment for decompression and stabilization of the lumbar spine with complete or

дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. В исследование включены биопсийные материалы 145 пациентов, которым после комплексного клинично-инструментального исследования, с учетом степени дегенерации межпозвоночного диска по Pfirrmann, проведены декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства на поясничном отделе позвоночника с полной или частичной фасэктомией на уровне поражения. Все исследуемые биопсийные материалы были разделены на 4 группы в зависимости от степени дегенерации межпозвоночного диска по Pfirrmann у пациента: группа 1 — II степень (ст.) дегенерации ($n = 31$); группа 2 — III ст. ($n = 36$); группа 3 — IV ст. ($n = 46$); группа 4 — V ст. ($n = 32$).

Критерии включения в исследование: неэффективная консервативная терапия, длительный рецидивирующий болевой синдром, стойкий неврологический дефицит; отсутствие признаков сегментарной нестабильности; одно- и двухуровневая дегенерация дисков II–V ст. по Pfirrmann по данным нейровизуализации.

Критерии исключения: спондилолистез со спондилолизом, необходимость в значимой коррекции сагиттального баланса, значимый остеопороз.

Исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Морфологическое исследование операционного материала: фиксация полученного материала в процессе оперативного доступа производилась путем погружения в 10% нейтральный формалин. В дальнейшем материал подвергался декальцинации в 0.1 н растворе соляной кислоты на NaCl. После декальцинации осуществлялась стационарная проводка материала в спиртах восходящей плотности и заливка в парафин. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Для некоторых срезов применяли альциановый синий и ШИК-реакцию. Препараты изучались в световом микроскопе, в необходимых случаях осуществлялось цифровое микрофотографирование. Проводилась стандартная морфометрия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft (MS) Excel 2008, Statistica 12.0, Biostat. При создании базы данных использовались электронные таблицы MS Excel, платформы 1С. В случае отличного от нормального типа распределения использовались непараметрические критерии. Статистическое измерение связи (силы и направления) между признаками проводилось с

partial facetectomy at the lesion level. All studied biopsy materials were divided into 4 groups depending on the grade of intervertebral disk degeneration according to Pfirrmann: group 1 — II grade of degeneration ($n = 31$); group 2 — III grade ($n = 36$); group 3 — IV grade ($n = 46$); group 4 — V grade ($n = 32$).

Criteria of inclusion into the study: failure of nonsurgical therapy, longstanding recurrent pain syndrome, persistent neurologic deficit; no signs of segmental instability; one- and two-level disk degeneration of Pfirrmann II–V grades based on neuroimaging data.

Criteria of exclusion: spondylolisthesis with spondylolysis, the need for the significant correction of sagittal balance, marked osteoporosis.

The research was approved by the Ethics Committee of the Omsk State Medical University.

Morphological examination of the surgical material: fixation of the biopsy material obtained during the surgical approach was performed by 10% neutral formalin dipping. Subsequently the material was decalcified in 0.1 N of hydrochloric acid solution in a concentrated saline. After decalcification the material underwent stationary dehydration in alcohols of the ascending density, and then was embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin, with picro-fuchsin according to Van Gieson. For some sections the alcian blue staining and periodic acid-Schiff reaction were applied. The mounted sections were studied with a light microscope, and digital microphotography was carried out if necessary. The standard morphometry was performed.

Statistical processing of the obtained data was carried out by methods of variation statistics, using standard Microsoft (MS) Excel 2008, Statistica 12.0, Biostat packages. When creating the database, MS Excel spreadsheets 1С Platforms were used. In case of distribution other than normal type, non-parametric tests were used. Statistical measurement of relation (forces and the direction) between signs was carried out by calculation of Spearman's rank correlation test (r_s) with the subsequent assessment of the diagnostic significance (criteria of informativity: sensitivity (Se) and specificity (Sp)). Data in Table 1 are given as arithmetic averages. Calculation of the sample size was carried out with Lehr's formula for the power of 80% and significance value 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Initial and singular signs of pathological bone regeneration from the subchondral layers of the facet

помощью вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s) с последующей оценкой диагностической значимости (критерии информативности: чувствительность (Se) и специфичность (Sp)). Данные в табл. 1 приведены как средние арифметические. Расчет объема выборки проводился по формуле Лера для мощности 80 % и двухстороннего уровня значимости 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом анализе биопсийного материала группы 1 отмечены начальные и единичные признаки патологической костной регенерации из субхондральных слоев кости фасеточных суставов в зону хрящевой пластинки (рис. 1), при этом зональная структура хряща была сохранена, исключение составила бесклеточная пластинка, разрушенная частично на поверхности хряща. В 2 случаях бесклеточная пластинка была разрушена, края хряща представлены фибриллярными участками. Лакуны вытянутой эллиптической формы содержали 1–3 хондроцита с крупными гиперхромными ядрами. Морфологический анализ выявил статистически достоверное увеличение объемного содержания хондроцитов в поверхностной зоне. Возрастание плотности происходило за счет существенного увеличения 3- и 4-клеточных лакун при одновременном снижении числа 1-клеточных лакун. Отмечена активная костная регенерация хондроцитов в глубоких слоях хрящевой пластинки (см. рис. 1).

В группе 2 биопсийного материала выявлены морфологические признаки истончения хряща, в костных структурах фасеточных суставов — элементы рассасывания. Отмечены неровные

joint bone to the zone of the growth plate (Fig. 1) were registered on morphological analysis of biopsy material in group 1. Meanwhile, the zonal structure of the cartilage was intact, with the exception of the lamina splendens partially destroyed on the cartilage surface. In 2 cases the lamina splendens was destroyed, and the cartilage edges were represented by fibrillar areas. Elongated elliptic lacunae contained 1–3 chondrocytes with large hyperchromic nuclei. The morphological analysis revealed statistically significant increase in volume fraction of chondrocytes in the superficial zone. Increase of density occurred due to significant increase in 3- and 4-cell lacunae, with a simultaneous decrease in number of lacunae with one cell. Active bone regeneration of chondrocytes in the deep layers of the growth plate was noted (see Fig. 1).

In group 2 the biopsy samples showed the signs of cartilage thinning and elements of resorption in the bone structures of the facet joints. Uneven cartilage and bone borders, increase in the number of bone over-growths (pathological bone regeneration signs) were noted (Fig. 2).

When analyzing the biopsy material of group 3, the active pathological bone regeneration was found: over-growths that replaced the growth plate along its entire length; complete destruction of the lamina splendens and the foci of matrix surface cleavage. Most lacunae contained 1–2 chondrocytes. Morphological analysis revealed a statistically significant decrease in the volume fraction of cells.

In some cases, usuras and foci of fiber dissociation involved the entire interfacial zone, which remained intact on small areas. Most chondrocytes of the intact zone areas had pyknotic nuclei.

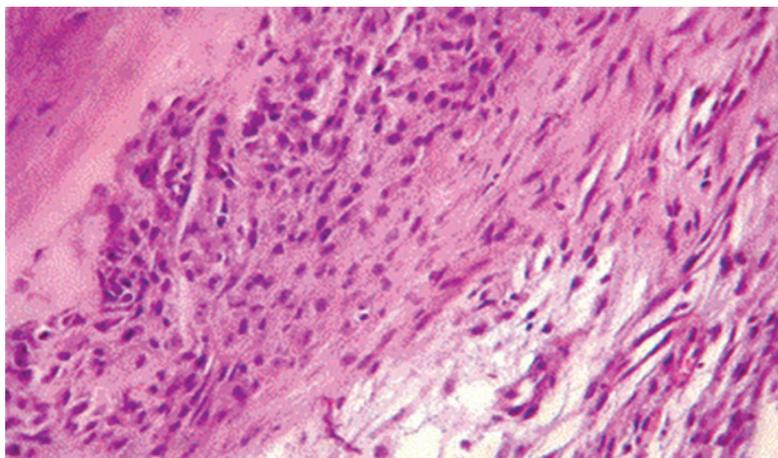


Рис. 1. Активная регенерация хондроцитов в глубоких слоях, костная регенерация. Группа 1. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 180$

Fig. 1. Active regeneration of chondrocytes in the deep layers, bone regeneration. Group 1. Hematoxylin and eosin staining. Magnification (magn.) $180\times$

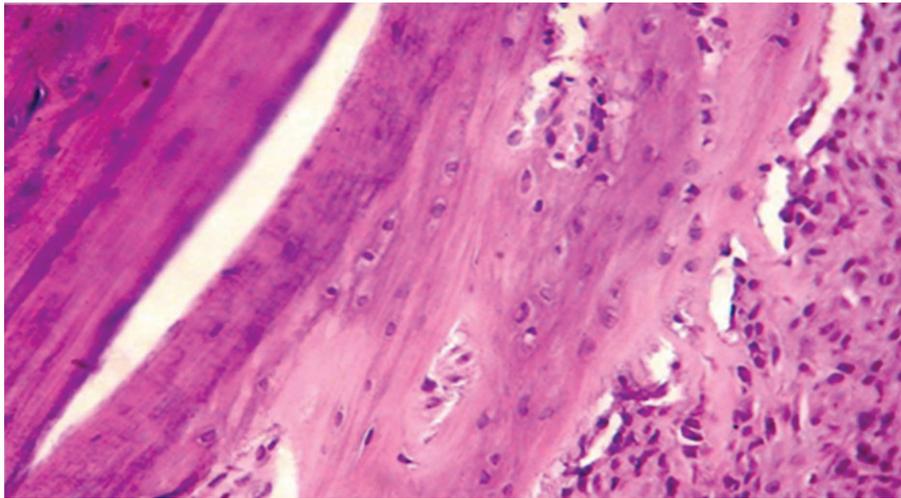


Рис. 2. Неровные границы хрящевых и костных элементов фасеточного сустава, элементы рассасывания в костных структурах. Группа 2. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 180$
Fig. 2. Uneven borders of cartilage and bone elements of the facet joint, elements of resorption in bone structures. Group 2. Hematoxylin and eosin staining, magn. $180\times$

границы хряща и кости, увеличение количества костных выростов (патологической костной регенерации) (рис. 2).

При анализе биопсийного материала группы 3 отмечали активную патологическую костную регенерацию — разрастания, которые замещали хрящевую пластинку на всем протяжении; полное разрушение бесклеточной пластинки и очаги поверхностного расщепления матрикса. Большинство лакун содержало 1–2 хондроцита. Морфологический анализ выявил статистически достоверное уменьшение объемной плотности клеток.

В некоторых случаях узурры и очаги разволокнения захватывали всю поверхностную зону, которая сохранялась на небольших участках. Большинство хондроцитов сохранившейся поверхностной зоны имело пикнотичные ядра.

В большинстве лакун округлой формы находилось по 1–2 хондроцита. При морфологическом исследовании установлено существенное увеличение объемного содержания хондроцитов в промежуточной зоне, как за счет увеличения числа 2- и 3-клеточных лакун, так и вследствие появления клонов. Кроме этого, наблюдали признаки прорастания соединительной ткани в хрящевые и костные структуры фасеточного сустава, что свидетельствует о стойком нарушении питания хряща (рис. 3).

Морфологический анализ в группе 4 биопсийного материала выявил стертость зональности хрящевой ткани. В остальных участках промежуточной зоны определялись лакуны, содержащие 1–3 хондроцита, и скопления из 4–6 клеток. Половина клеток имела пикнотичные ядра.

There were 1–2 chondrocytes in most round-shaped lacunae. On morphological examination, a significant increase in the volume fraction of chondrocytes in the intermediate zone was noted, both due to an increase in the number of lacunae with 2 and 3 cells, and due to the appearance of clones. In addition, signs of connective tissue invasion into the cartilage and bone structures of the facet joint were observed, indicating persistent cartilage trophopathy (Fig. 3).

Morphological analysis in group 4 of biopsy material revealed effacement of zone organization of cartilage tissue. In the remaining areas of the intermediate zone, lacunae containing 1–3 chondrocytes and nests of 4–6 cells were identified. Half of the cells had pyknotic nuclei. The volume fraction of chondrocytes in the remains of the intermediate zone has significantly decreased. The increase in cellular density is associated with an increase in the proportion of lacunae with 3–4 cells and the appearance of 4–6 cell clusters. At the same time, already deep pathological over-growths have been noted with the formation of full-fledged bone elements with areas of fragmentary cartilaginous formations between them, as well as signs of connective tissue invasion into cartilage and bone structures (Fig. 4).

In the course of morphometry, a clear tendency to an increase in number of chondrocytes in the intermediate zone was noted. Also, with an increase in the disc degeneration degree, the grade of facet joints degeneration grew worse, which was reflected in an increase in the average number of vessels and the diameter of Haversian canals (Table 1).

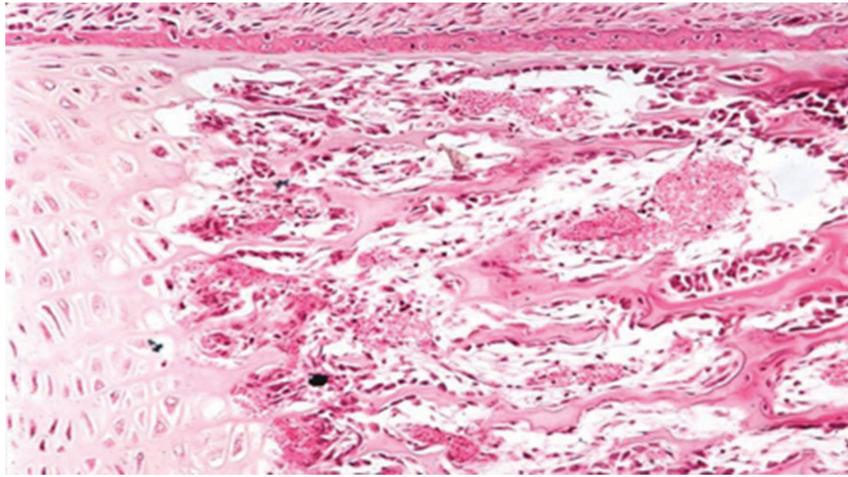


Рис. 3. Активная патологическая регенерация, прорастание соединительной ткани в хрящевые и костные структуры фасеточного сустава. Группа 3. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 180$
Fig. 3. Active pathological regeneration, connective tissue invasion into cartilaginous and bone structures of the facet joint. Group 3. Hematoxylin and eosin staining, magn. $180\times$

Объемное содержание хондроцитов в остатках промежуточной зоны существенно снижалось. Увеличение клеточной плотности связано с увеличением доли 3- и 4-клеточных лакун и появлением 4–6-клеточных скоплений. При этом отмечены уже глубокие патологические разрастания с формированием полноценных костных элементов, между которыми имелись участки фрагментарных хрящевых образований, а также признаки прорастания соединительной ткани в хрящевые и костные структуры (рис. 4).

The results of the bone tissue study showed the development of successive dystrophic, destructive and atrophic changes, the extension of Haversian canals with the formation of granulation tissue and the appearance of inflammatory infiltration, in the form of chondromatous degeneration and uneven calcification. The growth of fibrous connective tissue in the form of fibrous bone dysplasia was observed in the Haversian canals. Morphological examination showed an increase of the volume fraction of chondrocytes in the intermediate zone. The increase in

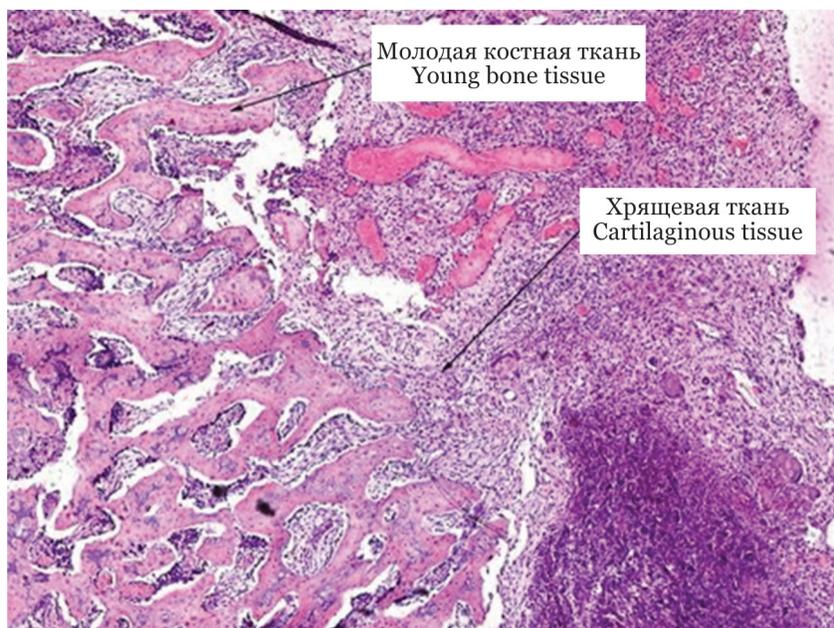


Рис. 4. Глубокие патологические разрастания с формированием полноценных костных элементов, единичные неполноценные хрящевые образования. Группа 4. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 180$

Fig. 4. Deep pathological overgrowths with the formation of full-fledged bone elements; singular imperfect cartilage formations. Group 4. Hematoxylin and eosin staining, magn. $180\times$

В ходе морфометрии отмечена четкая тенденция роста количества хондроцитов в промежуточной зоне. Также с увеличением степени дегенерации диска возрастала степень дегенерации и фасеточных суставов, что выражалось в увеличении среднего количества сосудов и диаметра гаверсовых каналов (табл. 1).

Результаты проведенного исследования костной ткани показали развитие последовательных дистрофических, деструктивных и атрофических изменений, расширение гаверсовых каналов с формированием в них грануляционной ткани и появлением воспалительной инфильтрации, в виде хондроматозного перерождения и неравномерного кальциноза. В гаверсовых каналах наблюдалось разрастание волокнистой соединительной ткани в

cell density was associated with a grow in the proportion of lacunae with 3 and 4 cells and the appearance of clusters containing 4–6 cells at the later stages of disc degeneration. At the same time, the volume fraction of chondrocytes in the superficial zone decreased significantly, which led to a change in the thickness of the articular cartilage and the interactions between the cartilage and bone structures of the facet joint and, ultimately, to ankylosis of the facet joints.

Thus, morphological and clinical signs have been determined to assess pathological changes in the facet joints with various intervertebral disk degeneration grades according to Pfirrmann, which can be relied on in determining the effectiveness of decompression and stabilization interventions using

Таблица 1. Результаты морфометрии биопсийного материала фасеточных суставов при различных степенях дегенерации межпозвоночных дисков по Pfirrmann

Table 1. Results of biopsy material morphometry of facet joints at various Pfirrmann grades of intervertebral disks degeneration

Критерий Criterion	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Информативность J Informativity J	$Se, \%$	$Sp, \%$
Объемное содержание хондроцитов в поверхностной зоне Volume fraction of chondrocytes in the superficial zone	19.85 ± 0.14	4.25 ± 0.39	—	—	0.38	85.6	85.28
Объемное содержание хондроцитов в промежуточной зоне Volume fraction of chondrocytes in the intermediate zone	5.0 ± 0.55	3.98 ± 0.40	7.51 ± 0.24	6.2 ± 0.34	0.36	40.3	97.5
Объемное содержание хондроцитов в глубокой зоне Volume fraction of chondrocytes in the deep zone	4.58 ± 0.49	4.58 ± 0.51	4.02 ± 0.19	4.35 ± 0.40	0.46	32.5	98.72
Среднее число гаверсовых каналов в поле зрения Average number of Haversian canals per field of view	6 ± 0.30*	4.5 ± 0.60	5 ± 0.60	—	0.26	31.2	98.21
Среднее число сосудов в поле зрения Average number of vessels per field of view	18 ± 0.90*	16 ± 2.01	24 ± 2.01	—	0.42	37.7	98.08
Средний диаметр гаверсовых каналов Average diameter of Haversian canal	2.01 ± 0.01*	3.60 ± 0.50	4.30 ± 0.50	—	0.36	40.3	97.5

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$).
Differences are significant ($p \leq 0.05$).

виде фиброзной дисплазии кости. При морфологическом исследовании установлено увеличение объемного содержания хондроцитов в промежуточной зоне. Возрастание клеточной плотности связано с увеличением доли 3- и 4-клеточных лакун и появлением 4–6-клеточных скоплений на поздних стадиях дегенерации диска. При этом объемное содержание хондроцитов в поверхностной зоне существенно снижалось, что приводило к изменению толщины суставного хряща и взаимоотношений между хрящевыми и костными структурами фасеточного сустава и, в конечном итоге, — к анкилозированию фасеточных суставов.

Таким образом, установлены морфологические и клинические признаки для оценки патологических изменений в фасеточных суставах при различных степенях дегенерации межпозвоночных дисков по Pfirrmann, на которые можно опираться при определении эффективности декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств с использованием различных систем фиксации позвоночно-двигательного сегмента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе проведенного исследования характер и динамика изменений в фасеточных суставах при различной степени дегенера-

various systems of fixation of the spinal motion segment.

CONCLUSION

The nature and dynamics of changes in the facet joints with different Pfirrmann grade of intervertebral disk degeneration, revealed during the study, can be used in neuroimaging to more accurately assess the grade of facet joints degeneration, which will make it possible to more reasonably approach the choice of techniques for fixation of the spinal motion segment in degenerative diseases of the spine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ции межпозвоночных дисков могут использоваться при нейровизуализации для более точного определения степени дегенерации фасеточных суставов, что позволит более обоснованно подходить к выбору методик фиксации позвоночно-двигательного сегмента при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макиров С.К., Юз А.А., Джахаф М.Т., Гусев С.С. Современные возможности задней динамической стабилизации позвоночника в профилактике синдрома смежного уровня: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12, № 1. С. 46–62.
- Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В., Шаповалов В.К. Анализ причин ревизионных операций при хирургическом лечении больных с поясничными стенозами дегенеративной этиологии // Кубанский научн. вестн. 2013. № 7. С. 173–176.
- Shim C.S., Lee S.H., Shin H.D. et al. CHARITE versus ProDisc: a comparative study of a minimum 3-year follow-up // *Spine*. 2007. Vol. 32. P. 1012–1018. doi: 10.1097/01.brs.0000260795.57798.a0.
- Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Пестряков Ю.Я. Анатомо-физиологические особенности фасеточных суставов. Эволюция фасеточной фиксации при лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017. № 3. С. 56–62.
- Chadha M., Sharma G., Arora S.S., Kochar V. Association of facet tropism with lumbar disc herniation // *Eur. Spine J.* 2013. Vol. 22. P. 1045–1052. doi: 10.1007/s00586-012-2612-5.
- Siepe C.J., Zelenkov P., Sauri-Barraza J.C. et al. The fate of facet joint and adjacent level disc degeneration following total lumbar disc replacement: a prospective clinical, X-ray, and magnetic resonance imaging in-

REFERENCES

- Makirov S.K., Yuz A.A., Jahaf M.T., Gusev S.S. (2015). Modern opportunities of posterior dynamic stabilization of the spine to prevent adjacent segment syndrome: review literature. *Spine Surgery*, 12, 1, 46–62.
- Afaunov A.A., Basankin I.V., Kuzmenko A.V., Shapovalov V.K. (2013). Analysis of reasons for revision surgery in patients treated for degenerative lumbar spinal stenosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 7, 173–176. In Russ.
- Shim C.S., Lee S.H., Shin H.D. et al. (2007). CHARITE versus ProDisc: a comparative study of a minimum 3-year follow-up. *Spine*, 32, 1012–1018. doi: 10.1097/01.brs.0000260795.57798.a0.
- Byval'tsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K., Pestryakov Yu.Ya. (2017). Anatomic and physiological features of facet joints. Evolution of facet fixation for the treatment of patients with lumbar spine degenerative diseases. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*, 3, 56–62.
- Chadha M., Sharma G., Arora S.S., Kochar V. (2013). Association of facet tropism with lumbar disc herniation. *Eur. Spine J.*, 22, 1045–1052. doi: 10.1007/s00586-012-2612-5.
- Siepe C.J., Zelenkov P., Sauri-Barraza J.C. et al. (2010). The fate of facet joint and adjacent level disc degeneration following total lumbar disc replacement: a prospective clinical, X-ray, and magnetic resonance imaging investigation. *Spine*, 35, 1991–2003. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d6f878.

- vestigation // *Spine*. 2010. Vol. 35. P. 1991–2003. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d6f878.
7. Park C.K., Ryu K.S., Jee W.H. Degenerative changes of discs and facet joints in lumbar total disc replacement using ProDisc II: minimum two-year follow-up // *Spine*. 2008. Vol. 33. P. 1755–1761. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817b8fed.
 8. Fujiwara A., Lim K., An H.S. et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000. Vol. 25 (23). P. 3036–3044.
 9. Matsuura H., Inoue T., Konno H. et al. Quantification of susceptibility artifacts produced on high-field magnetic resonance images by various biomaterials used for neurosurgical implants. Technical note // *J. Neurosurg.* 2002. Vol. 97. P. 1472–1475. doi: 10.3171/jns.2002.97.6.1472.
 10. Leary S.P., Regan J.J., Lanman T.H., Wagner W.H. Revision and explantation strategies involving the CHARITE lumbar artificial disc replacement // *Spine*. 2007. Vol. 32. P. 1001–1011. doi: 10.1097/01.brs.0000260794.73938.93.
 11. Baur-Melnyk A., Birkenmaier C., Reiser M.F. Lumbar disc arthroplasty: indications, biomechanics, types, and radiological criteria // *Radiologe*. 2006. Vol. 46. P. 768–778. doi: 10.1007/s00117-006-1356-9.
 12. Weishaupt D., Zanetti M., Boos N., Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints // *Skeletal Radiol.* 1999. Vol. 28. P. 215–219. doi: 10.1007/s002560050503.
 7. Park C.K., Ryu K.S., Jee W.H. (2008). Degenerative changes of discs and facet joints in lumbar total disc replacement using ProDisc II: minimum two-year follow-up. *Spine*, 33, 1755–1761. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817b8fed.
 8. Fujiwara A., Lim K., An H.S. et al. (2000). The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25 (23), 3036–3044.
 9. Matsuura H., Inoue T., Konno H. et al. (2002). Quantification of susceptibility artifacts produced on high-field magnetic resonance images by various biomaterials used for neurosurgical implants. Technical note. *J. Neurosurg.*, 97, 1472–1475. doi: 10.3171/jns.2002.97.6.1472.
 10. Leary S.P., Regan J.J., Lanman T.H., Wagner W.H. (2007). Revision and explantation strategies involving the CHARITE lumbar artificial disc replacement. *Spine*, 32, 1001–1011. doi: 10.1097/01.brs.0000260794.73938.93.
 11. Baur-Melnyk A., Birkenmaier C., Reiser M.F. (2006). Lumbar disc arthroplasty: indications, biomechanics, types, and radiological criteria. *Radiologe*, 46, 768–778. doi: 10.1007/s00117-006-1356-9.
 12. Weishaupt D., Zanetti M., Boos N., Hodler J. (1999). MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol.*, 28, 215–219. doi: 10.1007/s002560050503.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Конеv Владимир Павлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кривошеин Артем Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель отделения травматологии № 2 (вертебрологии) БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области» (Омск).

Колесов Сергей Васильевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии позвоночника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва).

Московский Сергей Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры судебной медицины и правоведения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Конеv В.П., Кривошеин А.Е., Колесов С.В., Московский С.Н. Характер и динамика изменений в фасеточных суставах при различной степени дегенерации межпозвоночных дисков // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 90–98.

ABOUT THE AUTHORS

Konev Vladimir Pavlovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Forensic Medicine and Law, Omsk State Medical University.

Krivoshein Artem Evgenyevich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Omsk State Medical University; Scientific Director, Department of Traumatology No. 2 (Vertebrology), Clinical Medical and Surgical Center (Omsk).

Kolesov Sergey Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Spine Pathology, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow).

Moskovsky Sergey Nikolayevich — Candidate Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Forensic Medicine and Law, Omsk State Medical University.

Citation example: Konev V.P., Krivoshein A.E., Kolesov S.V., Moskovsky S.N. (2020). The nature and dynamics of the facet joints changes in varying grades of intervertebral disc degeneration. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 90–98.

Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области

Надеев А.П.¹, Алексеев А.Ю.², Морозов Д.В.², Травин М.А.¹, Мельников В.М.¹, Кузнецов А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region

Nadeev A.P.¹, Alekseev A.Yu.², Morozov D.V.², Travin M.A.¹, Melnikov V.M.¹, Kuznetsov A.V.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Представлено клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от новой коронавирусной инфекции в Новосибирской области. Также кратко освещены вопросы этиологии, эпидемиологии COVID-19, обобщены данные по патологической анатомии при COVID-19, с акцентом на морфологические изменения в легких при пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, патологическая анатомия, пневмония, вскрытие.

ABSTRACT

Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region is presented. The matter of etiology, epidemiology COVID-19 are also briefly taken up, data on pathological anatomy in COVID-19 are generalized, with the emphasis on morphological changes in lungs in pneumonia caused by coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, pathological anatomy, pneumonia, autopsy.

ВВЕДЕНИЕ

За 8 месяцев с момента, когда в декабре 2019 г. в Китае появились первые пациенты с коронавирусной инфекцией, эпидемия COVID-19 охватила весь мир, превратившись в пандемию [1]. Вирус SARS-CoV-2 — седьмой из известных коронавирусов, которые могут вызывать заболевания человека. Геном коронавирусов, подразделяющихся на 4 рода — α , β , γ и δ , представлен одноцепочной РНК величиной от 26 до 32 Кб [2, 3]. Из них α - и β -коронавирусы в основном являют-

INTRODUCTION

Within 8 months since the moment when the first patients with coronavirus infection had appeared in December, 2019 in China, the COVID-19 epidemic has captured the whole world, having turned into a pandemic [1]. The SARS-CoV-2 virus is the seventh of the known coronaviruses which can cause diseases in humans. The genome of the coronaviruses which are subdivided into 4 genera — α , β , γ and δ , is presented by a single-stranded RNA from 26 to 32 kb [2, 3]. Among them, α - and β -coronaviruses

Поступила 28.07.2020
Принята 20.08.2020

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 28.07.2020
Accepted 20.08.2020

Corresponding author
Nadeev Aleksandr Petrovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

ся патогенами млекопитающих, а γ - и δ -коронавирусы поражают млекопитающих и птиц. SARS-CoV-2 относится к группе β -коронавирусов [4]. Инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 дней со средним сроком появления симптомов около 5 дней.

Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток [2, 4]. Большое количество вирусных частиц было обнаружено в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, методами иммуногистохимии и гибридизации *in situ* были выявлены белки и РНК SARS-CoV в эпителии пищеварительного тракта и почках соответственно. Как белок нуклеокапсида SARS-CoV, так и РНК-полимераза SARS-CoV в эпителии канальца и клетках потовых желез кожи имели положительную экспрессию, что указывает на возможные пути передачи коронавирусной инфекции (контактный путь). Кроме того, было обнаружено, что клетки эндокринных желез (паращитовидных желез и гипофиза, коры надпочечников, париетальные клетки желудка) и экзокринных желез (потовые железы кожи, трахеи и ее железы, акцинарные клетки поджелудочной железы) экспрессируют SARS-CoV [5].

Легкие являются основным органом-мишенью для SARS-CoV-2, причем у пациентов наблюдаются симптомы, варьирующие от легких гриппоподобных состояний до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [3, 5].

Оценка коэффициента летальности (case-fatality rate; доля умерших, разделенная на общее число заболевших) заболевания варьировала от 1 до 7 % в зависимости от поло-возрастного состава населения, стратегий тестирования, диагностики, лечения, особенностей статистического учета национального здравоохранения и загруженности систем здравоохранения. ВОЗ оценила летальность как 3.4 % [6]. Однако результаты наблюдений за экипажем и пассажирами круизного лайнера Diamond Princess, на котором из 712 заболевших умерло 11 чел., приводят к оценке коэффициента летальности в 1.5 % [4]. Кроме того, течение заболевания и смертность сильно зависели от возраста больного и наличия других (коморбидных) заболеваний. У детей зарегистрированы единичные случаи летального исхода. В группе до 30 лет смертность составляет около 0.2 %; после 40 лет риск увеличивается в

are pathogens of mammals generally, and γ - and δ -coronaviruses affect mammals and birds. SARS-CoV-2 belongs to the group of β -coronaviruses [4]. The incubation period of COVID-19 is from 2 to 14 days with an average time for symptoms to appear around 5 days.

The virus gets into cells through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor located on the cell surface [2, 4]. A large number of virus particles were revealed in the endoplasmic reticulum of type II alveolocytes by means of the transmission electron microscopy. Besides, methods of immunohistochemistry and *in situ* hybridization revealed proteins and SARS-CoV RNA in the epithelium of digestive tract and kidneys respectively. Both protein of SARS-CoV nucleocapsid and SARS-CoV RNA polymerase in epithelium of tubule and sweat glands cells of skin had positive expression, which indicates possible ways of coronavirus infection transmission (contact transmission). Besides, it was revealed that cells of endocrine glands (parathyroid glands and hypophysis, adrenal cortex, parietal cells of stomach) and exocrine glands (sweat glands of skin, trachea and its glands, acinar cells of pancreas) express SARS-CoV [5].

Lungs are the main target organ for SARS-CoV-2, and patients have symptoms varying from mild flu-like conditions to fulminant pneumonia and potentially fatal respiratory distress syndrome [3, 5].

Case-fatality rate assessment (the rate of deceased divided by the total number of cases) of the disease varied from 1 to 7% depending on the gender and age structure of the population, the strategy of testing, diagnostics, treatment, peculiarities of national health statistics and the health care systems capacity. WHO has estimated the lethality as 3.4% [6]. However, the follow-up results of crew members and passengers of the Diamond Princess cruise liner, where 11 individuals of 712 died, has lead to the case-fatality rate coefficient assessment as 1.5% [4]. Besides, the disease course and mortality strongly depended on the age and the presence of other diseases (comorbidities). Rare cases of fatal outcome in children were registered. In group of under 30 year-old patients the mortality was about 0.2%; after 40 years the risk increases by 3–4 times for every decade of life, reaching about 8% in the diseased at the age of 70–79 years and 15–20% after 80 years [6]. Chinese scientists' studies showed that the majority of cases (87%) were aged 30–79 years, less than 9 years old — 1%, 10–19 years old — 1%, and over 80 years old — 3% [7].

3–4 раза с каждым десятилетием жизни, достигая примерно 8 % у заболевших в возрасте 70–79 лет и 15–20 % после 80 лет [6]. Исследования китайских ученых показали, что большинство заболевших (87 %) были в возрасте 30–79 лет, менее 9 лет — 1 %, 10–19 лет — 1 % и старше 80 лет — 3 % [7].

Вместе с тем результаты патолого-анатомического исследования умерших вследствие коронавирусной инфекции, на момент написания статьи, не многочисленны, что затрудняет изучение патогенеза этого заболевания [8]. В этой связи мы представляем наблюдение первого летального исхода, вызванного коронавирусной инфекцией, в Новосибирской области.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 68 лет, находился в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска с 07.04. по 14.04. 2020 г. (7 койко-дней). Пациент доставлен в тяжелом состоянии бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «подозрение на пневмонию». Первые признаки заболевания появились за сутки до поступления в больницу (одышка, лихорадка до 38,5 °С, сухой кашель). Диагноз подтвердился после рентгенологического исследования. По результатам компьютерной томографии грудной клетки (от 08.04) врачами была заподозрена пневмония при COVID-19.

Результаты лабораторного исследования пациента: общий анализ крови (13.04): лейкоциты — $25.24 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4.28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 122 г/л, тромбоциты — 335 тыс. Биохимический анализ крови (13.04): КФК — 921.3 ед./л, КФК-МВ — 39.1 ед./л, мочевины — 28.6 ммоль/л, С-реактивный белок — 390.06 мг/л. Анализ на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР — положительный.

Проводилось комплексное лечение, пациент находился на ИВЛ. Однако, несмотря на проводимое лечение, нарастала дыхательная недостаточность, наступил летальный исход.

Заключительный клинический диагноз: U07.1. Основное заболевание: COVID-19, вирус идентифицирован. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Острая дыхательная недостаточность III ст. Полиорганная недостаточность. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет типа 2, инсулинопотребный, целевой уровень HbA1C менее 7,5 %. Гипертоническая болезнь, степень 2, риск 4. Ожирение 2-й ст.

At the same time, results of postmortem examination of those who died from coronavirus infection, at the time of this writing, are not numerous, which complicates the studying of pathogenesis of the disease [8]. In this regard, we present the observation of the first fatal outcome caused by novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region.

CLINICAL CASE

68 year-old man was in the Intensive care unit of the Novosibirsk Clinical Hospital No. 1 from 7 to 14 April, 2020 (7 inpatients days). The patient was delivered in a grave condition by the ambulance team with a diagnosis “suspected pneumonia.” The first signs of the disease appeared one day before the hospitalization (shortness of breath, fever up to 38.5°C, dry cough). The diagnosis was confirmed after the radiology. Based on the results of computed tomography of the thorax (April, 8) doctors suspected pneumonia associated with COVID-19.

Results of the patient’s laboratory examinations were as follows: complete blood count (April, 13): leukocytes — $25.24 \times 10^9/\text{l}$, erythrocytes — $4.28 \times 10^{12}/\text{l}$, hemoglobin — 122 g/l, platelets — 335 000. Biochemical blood tests (April, 13): CPK — 921.3 units/l, CPK-MB — 39.1 units/l, BUN — 28.6 mmol/l, S-reactive protein — 390.06 mg/l. The result of detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was positive.

Comprehensive treatment was carried out, the patient was on mechanical ventilation. However, despite the treatment, respiratory failure advanced, and the fatal outcome occurred.

Final clinical diagnosis: U07.1. Primary disease: COVID-19, virus identified. Complications: Bilateral polysegmental pneumonia, severe course. Acute respiratory failure III degree. Multiple organ failure. Comorbidities: Diabetes mellitus 2 type, insulin-dependent, target HbA1C level less than 7.5%. Essential hypertension, degree 2, risk 4. Obesity of the 2 degree.

On autopsy, multiple punctate hemorrhages on parietal and visceral pleura were discovered. The trachea and the main bronchi contain a small amount of mucous secretion; mucous membrane of a dirty-gray color with punctate hemorrhages. On palpation, the lungs are diffusely consolidated in all fields, pleura is of dark cherry color on the surface, having varnished look. There are punctate hemorrhages under the visceral pleura. Lungs are of dark cherry color on the cut, airless, a dark red liquid flows down from the surface of the cuts, and is hardly squeezed out of the lung tissue. Walls of bronchi

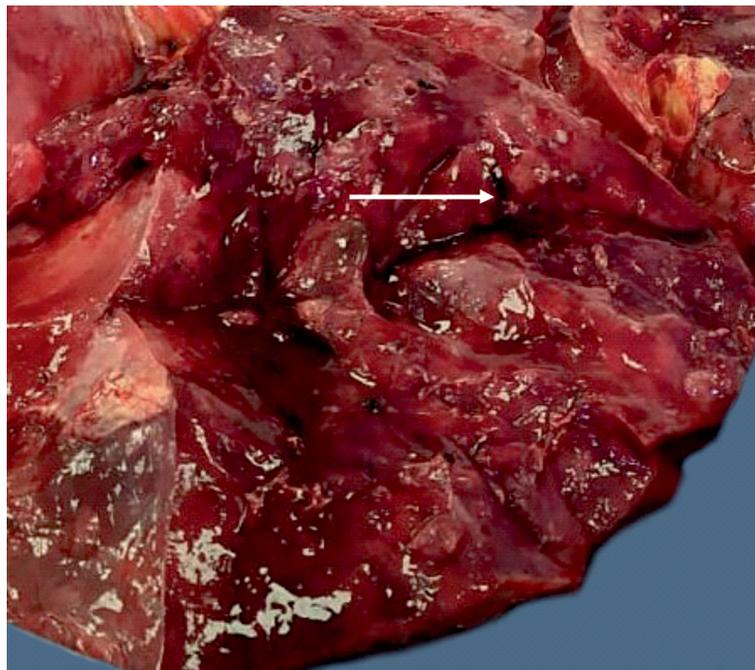


Рис. 1. Макроскопический вид легкого при COVID-пневмонии: легкие диффузно уплотнены, с поверхности темно-вишневого цвета, лакового вида, с тромбозом сосудов (показано стрелкой)
Fig. 1. Macroscopic view of the lung in COVID-19 pneumonia: the lungs are diffusely consolidated, the surface is of a dark cherry color, looks varnished, with vascular thrombosis (shown by the arrow)

При патолого-анатомическом вскрытии на париетальном и висцеральном листках плевры множественные точечные кровоизлияния. В трахее и главных бронхах содержится небольшое количество слизистого секрета, слизистая грязно-серого цвета с точечными геморрагиями. При пальпации легкие диффузно уплотнены по всем полям, с поверхности плевры темно-вишневого цвета, лакового вида. Под висцеральной плеврой точечные кровоизлияния. Легкие на разрезе темно-вишневого цвета, безвоздушные, с поверхности разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани легких. Стенки бронхов утолщены, склерозированы, выступают над поверхностью среза (рис. 1).

При микроскопическом исследовании легких: полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Утолщение межальвеолярных септ за счет инфильтрации лимфоцитами, макрофагами с наличием нейтрофилов, в просветах части альвеол розовая гомогенная жидкость с лимфоцитами, макрофагами, десквамированным альвеолярным эпителием (рис. 2), с наличием симпластов (рис. 3), в части альвеол — нежного фибрина и нейтрофильных лейкоцитов. Тромбы в мелких сосудах, участки ателектазов чередуются с участками эмфиземы (рис. 4), очаги обширных кровоизлия-

are thickened, sclerosed, protrude above the cut surface (Fig. 1).

On microscopic examination of the lungs the congestion of interalveolar septa capillaries and interstitial vessels was discovered. Thickening of interalveolar septa due to infiltration with lymphocytes, macrophages with neutrophils; pink homogeneous fluid with lymphocytes, macrophages, desquamated alveolar epithelium in the lumina of a part of the alveoli (Fig. 2), with the presence of symplasts (Fig. 3); a part of the alveoli contain delicate fibrin fibers and neutrophilic leucocytes. There are blood clots in small vessels; areas of atelectasis alternate with that of emphysema (Fig. 4); foci of massive hemorrhages (Fig. 5); perivascular and peribronchial sclerosis. Desquamated epithelium in the lumina of the bronchi.

The internal organs' morphological changes were nonspecific due to the state of hypoxemia. The heart cavities were moderately dilated, containing a small amount of liquid blood. The heart is cone-shaped, the thickness of the left ventricle wall is 1.6 cm, the thickness of the right ventricle one is 0.3 cm. On the cut, the myocardium is flabby, dark red in color, in the full-thickness of the myocardium there are many small whitish connective-tissue scars. Coronary arteries with atherosclerotic plaques and calcification, blocking the lumen up to 30%. On histological examination we revealed hyperemia and

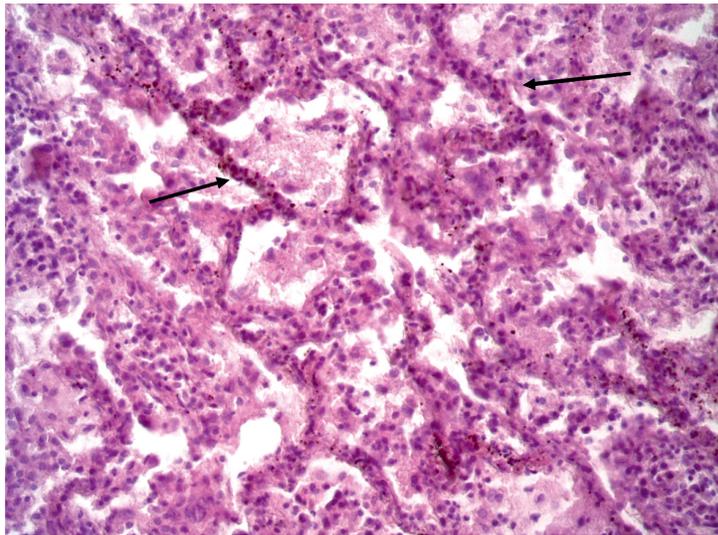


Рис. 2. Лимфомакрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок (показано стрелками), в просвете альвеол нежный фибрин, десквамация альвеолоцитов, макрофаги, лимфоциты.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 100$

Fig. 2. Lymphomacrophagal infiltration of interalveolar septa (shown by arrows), delicate fibrin fibers in the alveoli lumina, desquamation of alveolocytocytes, macrophages, lymphocytes. Hematoxylin and eosin stain. Magnification (magn.) $100\times$

ний (рис. 5), периваскулярный и перибронхиальный склероз. В просвете бронхов десквамированный эпителий.

Во внутренних органах морфологические изменения носили неспецифический характер, обусловленный состоянием гипоксемии. Полости

interstitial edema, separation of cardiomyocyte bundles, uneven hypertrophy of cardiomyocytes and thinning of the fibers. Interstitial sclerosis, focal fatty degeneration of cardiomyocytes.

The liver weight is 1550 g; on the cut of yellow-brown color, moderately congested. On microscopic

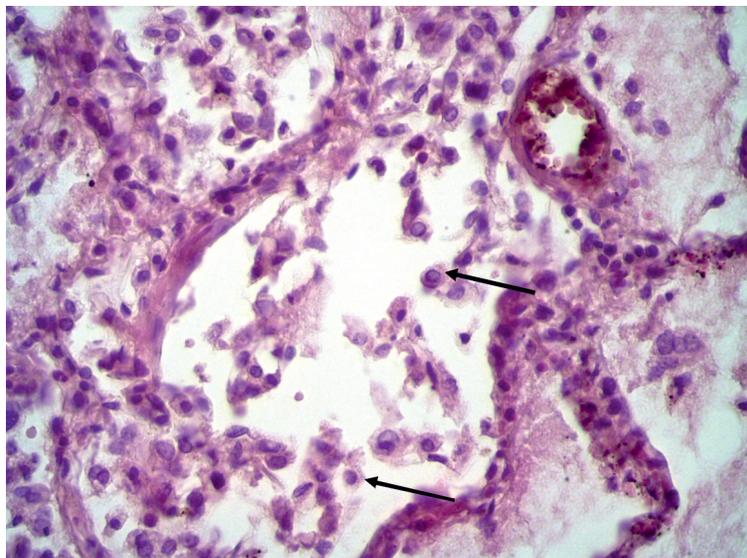


Рис. 3. Лимфомакрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок, с наличием нейтрофилов, десквамация отдельных альвеолоцитов и в виде пластов, альвеолоциты с крупными гиперхромными ядрами, характерный эффект гало вокруг ядра (показано стрелками), формирование гиалиновых мембран.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 3. Lymphomacrophagal infiltration of interalveolar septa, with the presence of neutrophils, and desquamation of both individual alveolocytocytes and the cell layers; alveolocytocytes with large hyperchromic nuclei, characteristic halo effect around the nuclei (shown by arrows); formation of hyaline membranes.

Hematoxylin and eosin stain. Magn. $400\times$

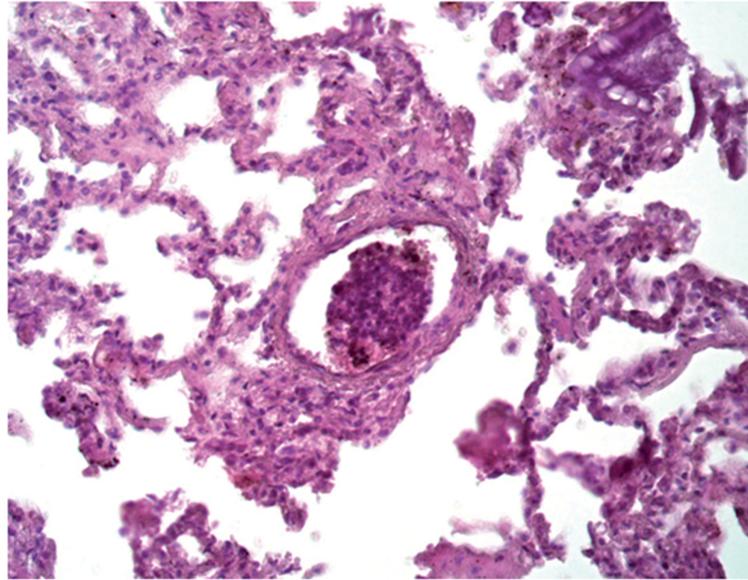


Рис. 4. Тромб в сосуде, очаги эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$
Fig. 4. Blood clot in the vessel, foci of emphysema. Hematoxylin and eosin stain. Magn. $200\times$

сердца умеренно расширены, содержали небольшое количество жидкой крови. Сердце конусо-видной формы, толщина стенки левого желудочка — 1.6 см, правого желудочка — 0.3 см. На разрезе миокард дряблый, темно-красного цвета, в толще миокарда множество белесых соединительнотканых рубчиков. Коронарные артерии с атеросклеротическими бляшками и кальцинозом, перекрывающие просвет до 30 %. При гистологическом исследовании: полнокровие и отек интерстиция, разволокнение пучков кардиомио-

examination; vascular congestion, interstitial edema; the liver trabecular structure is preserved, hepatocytes are in the state of albuminous and focal large-drop degeneration; few foci of centrilobular congestion with hemorrhages. The pancreas is unevenly indurated, of gray-yellow color on the cut; the lobular structure is preserved, with extensive areas of sclerosis and lipomatosis.

Bean-shaped kidneys' weight is 275 g in total; the fibrous capsule is removed easily, exposing fine-grained surface. The parenchyma is pale brown on

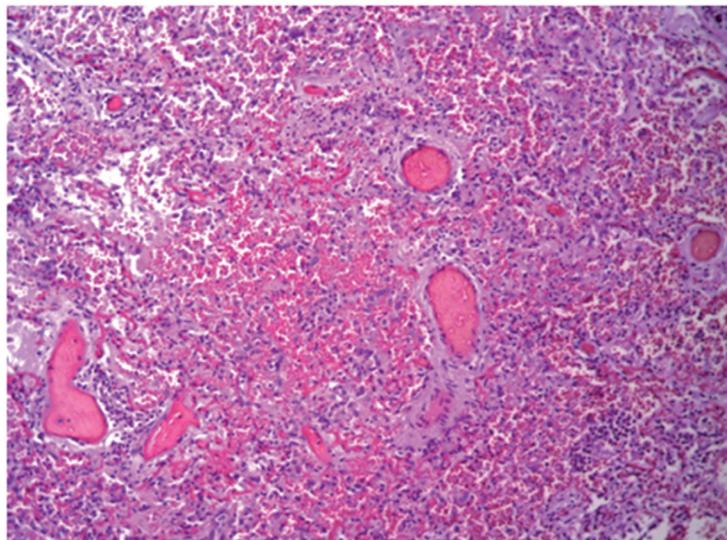


Рис. 5. Выраженное полнокровие сосудов, очаг обширного интраальвеолярного кровоизлияния в паренхиме легкого (в центре). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$
Fig. 5. Pronounced congestion of the vessels; the focus of massive intra-alveolar hemorrhage in the lung parenchyma (in the center). Hematoxylin and eosin stain. Magn. $100\times$

цитов, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов и истончение волокон. Интерстициальный склероз, очаговая жировая дистрофия кардиомиоцитов.

Масса печени 1550 г, печень на разрезе желто-коричневого цвета, умеренно полнокровна. При микроскопическом исследовании: полнокровие сосудов, отек интерстиция, балочное строение печени сохранено, гепатоциты в состоянии белковой и очаговой крупнокапельной дистрофии, немногочисленные центрлобулярные полнокровия с кровоизлияниями. Поджелудочная железа неравномерно уплотнена, на разрезе серо-желтого цвета, дольчатая структура сохранена, с обширными участками склероза и липоматоза.

Почки бобовидной формы, их масса суммарно составила 275 г, фиброзная капсула снималась легко, обнажая мелкозернистую поверхность. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, граница коркового и мозгового вещества сохранена, выраженное полнокровие на границе между корой и пирамидками. При гистологическом исследовании: просветы сосудов интерстиция расширены, полнокровные, диффузный некроз эпителиоцитов проксимальных канальцев, очаговый склероз и гиалиноз клубочков.

Надпочечники листовидной формы, тонкие, двухслойные с мелкоочаговыми кровоизлияниями. Селезенка на разрезе темно-вишневого цвета, соскоб пульпы обильный, масса селезенки 350 г. При микроскопическом исследовании: наблюдались полнокровие и гиалиноз стенок сосудов, отек, миелоидная метаплазия селезенки.

На основании макроскопической картины и результатов гистологического исследования внутренних органов, с учетом клинической картины и данных лабораторно-инструментального исследования сформулирован патолого-анатомический диагноз: «Основное заболевание: U07.1. COVID-19, вирус идентифицирован (набор реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS/2019-nCoV методом ПЦР от 12.04): острый геморрагический трахеобронхит. Диффузное альвеолярное повреждение. Осложнения: двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония. Геморрагический синдром: множественные мелкоточечные кровоизлияния в серозные, слизистые оболочки, острые множественные эрозии в желудке. Отек и набухание вещества и оболочек головного мозга. Альвеолярно-интерстициальный отек легких. Сопутствующие заболевания: хроническая ишемическая болезнь сердца: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз».

the cut, the border of the cortex and medulla is preserved; pronounced congestion at the border between the cortex and renal pyramids. On histological examination: interstitium vessel lumina are dilated, congested; diffuse necrosis of proximal tubules epitheliocytes, focal sclerosis and hyalinosis of glomeruli.

The adrenal glands are leaf-shaped, thin, bilayer, with small-focal hemorrhages. Spleen is of dark cherry color on the cut, the pulp scrape is abundant, the spleen weight is 350 g. During microscopic examination we observed congestion and hyalinosis of the vessels' walls; edema, myeloid metaplasia of the spleen.

Based on the macroscopic picture and results of histological examination of internal organs, taking into account a clinical picture and data of laboratory and clinical tests, the postmortem diagnosis is formulated as follows: Primary disease: U07.1. COVID-19, virus identified (a PCR kit for detection of SARS/2019-nCoV coronaviruses RNA of April 12, 2020): acute hemorrhagic tracheobronchitis. Diffuse alveolar damage. Complications: bilateral total interstitial pneumonia. Hemorrhagic syndrome: multiple punctate hemorrhages in serous, mucous membranes; acute multiple erosions in the stomach. Edema and swelling of the brain matter and meninges. Alveolar and interstitial pulmonary edema. Comorbidities: chronic coronary heart disease, diffuse small-focal cardiosclerosis.

DISCUSSION

There are two stages of diffuse alveolar damage in the development of the atypical pneumonia at COVID-19: early (up to 7–8 days), exudative, and late (from 8 days to 1 month), productive [8, 9]. Each stage is characterized by certain morphological lung picture.

The early exudative stage is characterized by changes associated with:

- 1) the cytopathic effect of virus with the emergence of large, irregularly shaped type II alveolocytes with the increased nuclei, containing coarse-grained chromatin and distinct nucleoli (in some of them the halo effect around nucleoli is observed, and the cytoplasm has the rounded basophilic or eosinophilic inclusions characteristic of viral cell damage), the formation of symplasts and, as a consequence, desquamation of the alveolar (in the form of separate cells and their layers) and a bronchiolar epithelium;
- 2) circulatory disorders, associated with viral damage of endotheliocytes — intraalveolar edema with an admixture of erythrocytes, monocytes and macrophages, desquamated alveolocytes, neutro-

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии атипичной пневмонии при COVID-19 выделяют две стадии диффузного альвеолярного повреждения: раннюю (до 7–8 дней) — экссудативную и позднюю (от 8 дней и до 1 мес) — продуктивную [8, 9]. Каждая стадия характеризуется определенной морфологической картиной в легких.

Для ранней экссудативной стадии характерны изменения, обусловленные:

1) цитопатическим действием вируса — появление крупных, неправильной формы альвеолоцитов II типа с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра наблюдается эффект гало, а в цитоплазме — округлые базофильные или эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток), образование симпластов и, как следствие, десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия;

2) расстройствами кровообращения, связанными с повреждением вирусом эндотелиоцитов — интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, моноцитов и макрофагов, десквамированных альвеолоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и плазмоцитов; полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен, периваскулярные, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния (являющиеся субстратом для кровохарканья); выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования фактически геморрагических инфарктов, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами;

3) воспалительными изменениями — периваскулярная и перибронхиальная лимфоплазмноклеточная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок; пролиферация альвеолоцитов II типа, формирование гиалиновых мембран (разной толщины и распространенности, продолжающиеся вплоть до внутренней поверхности респираторных бронхиол). Также изменения, характерные для «шоковых легких» любой этиологии, в том числе и для септического шока — мегакариоциты типичного строения в капиллярах межальвеолярных перегородок, так называемая мегакариоцитарная эмболия [8–10].

Для второй, продуктивной стадии диффузного альвеолярного повреждения характерно по-

phils, lymphocytes and plasma cells in the edematous fluid; congestion of the microvasculature, branches of pulmonary arteries and veins; perivascular, intrabronchial, intrabronchiolar and intraalveolar hemorrhages (which are substrate for hemoptysis); the marked alveolar and hemorrhagic syndrome is characteristic of the majority of observations, up to formation of actually hemorrhagic infarctions, with sludge of erythrocytes, fresh fibrinous and organizing blood clots;

3) inflammatory changes — perivascular and peribronchial lymphoplasmacytic and macrophagal infiltration and also infiltration of interalveolar septa; proliferation of II type alveolocytes, formation of hyaline membranes (of different thickness and extent, up to the internal surface of respiratory bronchioles). Also the changes which are characteristic of shock lungs of any etiology, including septic shock — with normal megakaryocytes in capillaries of interalveolar septa — so-called megakaryocyte embolism [8–10].

The second productive stage of the diffuse alveolar damage is characterized by the sequential formation and development of fibrosis, associated, among other things, with the long-term stay of COVID-19 patients on mechanical ventilation (iatrogenic component of pathological process in lungs) — fibrin of varying degree of maturity accumulates in the lumina of the alveoli; in the part of alveoli, polypous growths of fibroblastic (granulation) tissue are defined; confluent fields of obliterating bronchiolitis and organizing pneumonia, or areas of loose fibrosis with the slit-like structures, lined with metaplastic squamous epithelium. In this case, the inflammatory process can continue, which creates a “mosaic” picture in the lungs: the interstitial inflammation with thickening and edema of interalveolar septa, edema and myxomatous degeneration of perivascular stroma are found; often there is a progression of microangiopathy and thrombosis of microvasculature, branches of pulmonary arteries and veins of different caliber [5, 8–11].

The changes in internal organs developing in the novel coronavirus infection with the corresponding clinical manifestations, allow to speak about COVID-19 “masks” (cardiac, cerebral, intestinal, renal, hepatic, diabetic, thromboembolic (with pulmonary embolism), septic (in the absence of bacterial or mycotic sepsis), microangiopathic (with systemic microangiopathy), skin) [9] or, given that virus particles and proteins have been detected in the cells of many organs and tissues, indicate the systemic nature of the infectious disease and, perhaps, its clinical and morphological forms.

следовательное формирование и развитие фиброза, связанного в том числе с длительным нахождением пациентов с COVID-19 на ИВЛ (ятрогенная составляющая патологического процесса в легких) — в просветах альвеол накапливается фибрин разной степени зрелости; в части альвеол определяются полиповидные разрастания фибробластической (грануляционной) ткани; сливные поля облитерирующего бронхиолита и организуемой пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными метапластическим плоским эпителием. При этом воспалительный процесс может продолжаться, что создает в легких «мозаичную» картину: обнаруживаются выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы; нередко имеет место прогрессирование микроангиопатии и тромбоза микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен разного калибра [5, 8–11].

Изменения во внутренних органах, развивающиеся при новой коронавирусной инфекции, с соответствующими клиническими проявлениями, позволяют говорить о «масках» COVID-19 (сердечной, мозговой, кишечной, почечной, печеночной, диабетической, тромбоэмболической (при тромбоэмболии легочной артерии), септической (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатической (с системной микроангиопатией), кожной) [9] или, учитывая, что вирусные частицы и белки были выявлены в клетках многих органов и тканей, свидетельствовать о генерализованном характере инфекционного заболевания и его, возможно, клинико-морфологических формах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патолого-анатомическом исследовании умершего пациента были выявлены морфологические признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии. При исследовании на наличие вируса, вызвавшего COVID-19, методом ПЦР прижизненно вирус был идентифицирован, что позволило установить окончательный диагноз новой коронавирусной инфекции (U07.1). Только полное патолого-анатомическое (судебно-медицинское) вскрытие умерших позволяет установить диагноз COVID-пневмонии и обеспечить адекватный статистический учет летальности при коронавирусной инфекции. Кроме того, резуль-

CONCLUSION

The postmortem examination of the deceased patient revealed morphological signs of bilateral viral interstitial pneumonia. When testing for the presence of the virus that caused COVID-19, the virus was identified by PCR *in vivo*, which made it possible to establish the final diagnosis of the novel coronavirus infection (U07.1). Only complete postmortem (forensic) examination of the deceased allows to establish the diagnosis of COVID-19 pneumonia and provide adequate statistical registration of lethality in coronavirus infection.

Besides, the results of histological examination during the pathological and anatomical autopsy make it possible not only to establish the exact cause of death, but also to study the pathogenesis and morphogenesis of the disease, including the possibility of generalization the infectious agent with damage of internal organs, to carry out differential diagnostics with the pneumonia caused by other viruses of acute respiratory infection [11], optimize the clinical management of patients and also, eventually, help clinical physicians determine timely and effective treatment to reduce mortality. It is no coincidence that one of the articles by Italian authors is called “COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy!” [12]

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

таты гистологического исследования при патолого-анатомическом вскрытии позволяют не только установить точную причину смерти, но и изучить пато- и морфогенез заболевания, в том числе возможности генерализации инфекционного возбудителя с поражением внутренних органов, провести дифференциальную диагностику с пневмониями, вызванными другими вирусами ОРВИ [11], оптимизировать клиническое ведение пациентов, а также, в конечном счете, помочь клиницистам определить своевременное и эффективное лечение для снижения смертности. Не случайно одна из статей итальянских авторов называется «Смертность от COVID-19: вы уверены, что это пневмония? Пожалуйста, вскрытие, вскрытие, вскрытие» [12].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Han Y., Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (6). P. 639–644.
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7 (1): 11 (2020).
- Zhai P., Ding Y., Wu X. et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55 (5): 105955.
- Бевава М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т. 38, № 2. С. 51–58.
- Ding Y.Q., Bian X.W. Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 49 (4). P. 291–293. doi: 10.3760/cma.j.cn11215120200211-01114.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report — 83. World Health Organization. April 12, 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4. Дата обращения: 13.04.2020.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323 (13). P. 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation // *Virchows Arch.* 2020. Vol. 477 (3). P. 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
- Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева и др. / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
- Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation // *Int. J. Legal. Med.* 2020. Vol. 134 (4). P. 1285–1290. doi: 10.1007/s00414-020-02319-8.
- Надеев А.П., Козяев М.А., Абышев А.А. и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клинико-морфологические параллели // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019. № 4. С. 20–29.
- Pomara C., Volti G., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (5). P. 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Надеев Александр Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Алексеев Андрей Юрьевич — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

REFERENCES

- Han Y., Yang H. (2020). The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J. Med. Virol.*, 92 (6), 639–644.
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 7 (1), 11 (2020).
- Zhai P., Ding Y., Wu X. et al. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 55 (5): 105955.
- Bevova N.R., Netesov S.V., Aulchenko Yu.S. (2020). New coronavirus infection COVID-19. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 38, 2, 51–58.
- Ding Y.Q., Bian X.W. (2020). Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 49 (4), 291–293. doi: 10.3760/cma.j.cn11215120200211-01114.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report — 83. World Health Organization. April 12, 2020. Retrieved April 13, 2020 from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4.
- Wu Z., McGoogan J.M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323 (13), 1238–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. (2020). The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch.*, 477 (3), 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
- Zairatiants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. (2020). *COVID-19 Pathological Anatomy: Atlas*. Moscow, 140 p. In Russ.
- Suess C., Hausmann R. (2020). Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal. Med.*, 134 (4), 1285–1290. doi: 10.1007/s00414-020-02319-8.
- Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abychev A.A. et al. (2019). Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 20–29.
- Pomara C., Volti G., Cappello F. (2020). COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *J. Clin. Med.*, 9 (5), 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.

ABOUT THE AUTHORS

Nadeev Aleksandr Petrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Alekseev Andrey Yuryevich — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Morozov Dmitry Vilevich — Cand. Sci. (Med.), Head, Pathological and Anatomical Unit, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Морозов Дмитрий Вильевич — канд. мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Травин Михаил Андреевич — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мельников Василий Михайлович — канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецов Алексей Владимирович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Надеев А.П., Алексеев А.Ю., Морозов Д.В., Травин М.А., Мельников В.М., Кузнецов А.В. Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 99–109.

Travin Mikhail Andreyevich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Melnikov Vasily Michailovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Surgery and Regional Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Kuznetsov Aleksey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Operative Surgery and Regional Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nadeev A.P., Alekseev A.Yu., Morozov D.V., Travin M.A., Melnikov V.M., Kuznetsov A.V. (2020). Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 99–109.



ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество

(полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

- статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;
- статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;
- статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences
ссылка на источник — обязательна
Ответственность за достоверность сведений в рекламе несет рекламодатель

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:
<http://jsms.ngmu.ru>
<https://elibrary.ru>

Выпускающие редакторы *В.Г. Кузнецова, Н.А. Лазарева*
Корректурa *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн *О.В. Пустынникова, Т.В. Соболева*
Дизайн обложки *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60×84/8.
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл.-печ. л. 13,44. Тираж 1000 экз. Изд. № 145с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@mail.ru
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29

ISSN 2542-1174



9 772542 117003