

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №2*

2019





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2019, Т.18, №2**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.  
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.  
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

**Официальный сайт журнала** – <http://sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленский государственный медицинский университет  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

Подписано в печать 27.06.2019 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»  
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16  
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

Р.С. Козлов,  
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,  
ректор Смоленского государственного медицинского университета

## **Административная группа:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора  
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора  
Н.А. Мицюк, докт. истор. наук, отв. секретарь

## **Редакционная коллегия:**

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.А. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Саложников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н., Мосин О.В., Сульжицкий А.Г. Динамика морфологических изменений пирамидных нейронов филогенетически разных отделов коры головного мозга крыс при тотальной церебральной ишемии 5
- Прошин С.Н., Манатов М.Г., Кузавлева А.А., Амирханян К.К., Кульдеева К.Н., Османов З.М., Самардаков Ю.А., Раджабов Р.М., Глушаков Р.И. Различие в гормональном ответе у самок и самцов мышей при воздействии L-тироксина и пропилтиоурацила 13
- Лис Р.Е., Молько Т.Л. Влияние модификации Т-клеточного иммунитета белых крыс в первую половину беременности на развитие плодов 20
- Кылчыкбаев А.К., Кудайбергенова И.О., Саяков У.К., Чакеев И.Ш., Фаизова А.А. Количественная оценка комбинированного воздействия низкомолекулярного пектина и циклофосфана на перевиваемую саркому С-45 25
- Гусакова Н.В., Гомоляко А.В., Железко В.В. Уровень нетоза в зависимости от способа выделения нейтрофилов 30
- Сафоненкова Е.В. Возрастная динамика тотальных размеров тела лиц конца XX - начала XXI века различных соматических типов и вариантов биологического развития 35
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований 44

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Дехнич Н.Н., Хохлова Ю.А. Эффективность и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов с инфекцией *H. Pylori* в смоленской области: результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования 57
- Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Демьяненко А.В., Семерник И.В., Атабаева М.В. Информативность методов комплексного обследования детей с бронхолегочной патологией 66
- Кабалык М.А., Невзорова В.А. Полиморфизмы генов окислительного стресса при остеоартрите с сердечно-сосудистой коморбидностью 72
- Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Янушко А.В., Снежицкий В.А. Изменение вазоактивных свойств у пациентов после коронарного шунтирования с различным уровнем интраоперационного гемолиза 78
- Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В., Старкова А.Э., Ефимова И.А., Емельянова Е.С., Зайцева К.Н., Карева А.И. Практика назначения стартовой антимикробной терапии инфекционного эндокардита в г. Смоленск 85
- Алиев С.П., Тишкова Ф.Х., Саидов Х.М., Турсунов Р.А. Эпидемические особенности вспышки кори в Республике Таджикистан 90
- Муц Е.Ю., Шестакова В.Н. Влияние перинатальных факторов риска на рождение детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в Калининградской области 95

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M., Valko N.A., Kot V.N., Mosin O.V., Sulzhitsky A.G. Dynamics of morphological changes of the pyramid neurons of phylogenetically different departments of the rat's brain cortex at total cerebral ischemia 5
- Proshin S.N., Manatov M.G., Kuzavleva A.A., Amirkhanyan K.K., Kul'deeva K.N., Osmanov Z.M., Samardakov Yu.A., Radjabov R.M., Glushakov R.I. Difference in hormonal response of male and female mice upon L-Thyroxin and propylthiouracil treatment 13
- Lis R.E., Molko T.L. Effect of the modification of T-cell immunity of white rats in the first half of pregnancy on the development of fetuses 20
- Kylchykbaev A.K., Kudaibergenova I.O., Saiakov U.K., Chakeev I.Sh., Faizova A.A. Quantitative assessment of the combined effects of low molecular weight pectin and cyclophosphamide on transplantable sarcoma C-45 25
- Gusakova N.V., Gomolyako A.V., Zhelezko V.V. Netosis level depending on the neutrophils isolation method 30
- Safonenkova E.V. Age dynamics of total body size of persons of the end of XX - beginning of XXI century of different somatic types and variants of biological development 35
- Lyamets L.L., Evseev A.V. Methodology of descriptive statistical analysis of the nominal characteristics in the small sample sizes obtained a a results of pharmacological studies 44

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Dekhnich N.N., Khokhlova Ju.A. Efficacy and tolerance of 10- and 7-day standard triple therapy in patients with *H. pylori* infection in the smolensk region: results of a randomized open comparative clinical trial 57
- Semernik O.E., Lebedenko A.A., Demyanenko A.V. , Semernik I.V., Atabaeva M.V. Information value of complex examination of children with bronchopulmonary diseases 66
- Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. Polymorphisms of genes for oxidative stress in osteoarthritis with cardiovascular comorbidity 72
- Maksimovich E.N., Pronko T.P., Yanushko A.V., Snezytski V.A. Changes in vasoactive properties in patients after coronary bypass surgery with different levels of intraoperative hemolysis 78
- Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V., Starkova A.E., Efimova I.A., Emelyanova E.S., Zaytseva K.N., Kareva A.I. Practice of assigning starting antimicrobial therapy of infective endocarditis in Smolensk 85
- Aliyev S.P., Tishkova F.Kh., Saidov Kh.M., Tursunov R.A. Epidemic features of measles outbreak in the Republic of Tajikistan 90
- Muts E.Yu., Shestakova V.N. Effect of perinatal risk factors on the birth of children with extremely low and very low body mass in the Kaliningrad region 95

- Муц Е.Ю., Шестакова В.Н. Особенности физического и нервнопсихического развития глубоконедоношенных детей раннего возраста, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Калининградской области
- Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка адаптации младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста
- Спивак Е.М., Манякина О.М., Новикова В.П., Аккуратова И.С. Генетическая характеристика *Helicobacter pylori* в семьях детей, больных хроническим гастритом
- Лызикова Ю.А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия
- Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки
- Халепо О.В., Молотков О.В., Корчигина Н.В., Папилова Э.Д., Гапонова В.Н., Скобелева П.И., Василевич Н.Д. Состояние вегетативной регуляции у больных пожилого и старческого возраста с различными формами сердечно-сосудистой патологии
- Ивашченко А.В., Яблоков А.Е., Целкович Л.С. Применение наноразмерного композита Лиопласт® (клинический пример)
- Борисов А.А., Романов И.Н., Шахов А.В., Леонтьев А.Е., Павленко И.В. Гангрена Фурнье на фоне урологической патологии у пациента старческого возраста (клинический случай)
- Кулешова Е.В., Хомякова Е.В., Богута Ю.А. Стоматологическое здоровье пациентов с сахарным диабетом
- Василевский С.А., Хроленко М.Ю. Использование мини-винтов в практике врача-ортодонта на кафедре детской стоматологии с курсом ортодонтии
- ОБЗОРЫ*
- Можейко Л.А. Механизмы воздействия панкреатит-провоцирующих факторов на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы
- Турсунов Р.А., Шарипов Ш.З., Бандаев И.С., Алиев С.П., Махрамов З.Х. Факторы риска развития сахарного диабета – как важный аспект хронических неинфекционных заболеваний
- Фахретдинов В.В., Брынза Н.С., Курмангулов А.А. Современные подходы к реабилитации пациентов, перенесших инсульт
- Данилов А.И., Козлов С.Н., Вдовиченко В.П. Влияние антибактериальной терапии на развитие ожирения
- Muts E.Yu., Shestakova V.N. Features of physical and neuro-psyhic development of extremely premature babies of early age born with a very low and extremely low body mass in Kaliningrad region
- Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Assessment of adaptation of infants born with mild intrauterine growth and development delay
- Spivak E.M., Manyakina O.M., Novikova V.P., Akkuratova I.S. Genetic characteristic of *Helicobacter pylori* in families of children with chronic gastritis
- Lyzikova Yu.A. Choice of tactics of chronic endometritis treatment on the basis of immunohistochemical and microbiological studies of the endometrium
- Maryakhina V.S., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Fluorescent diagnostic of breast and colonic tumors
- Khalepo O.V., Molotkov O.V., Korchigina N.V., Papilova E.D., Gaponova V.N., Skobeleva P.I., Vasilevich N.D. The vegetative regulation condition in patients of elderly and senile age with various forms of cardiovascular pathology
- Ivashchenko A.V., Yablokov A.E., Tselkovich L.S. Application of Lioplast® nanosized composite (clinical case)
- Borisov A.A., Romanov I.N., Shakhov A.V., Leontyev A.E., Pavlenko I.V. Fournier's gangrene on the background of urological pathology in a patient of old age (clinical case)
- Kuleshova E.V., Khomyakova E.V., Boguta Yu.A. Dental health of patients with diabetes mellitus
- Vasilevsky S.A., Khrolenko M.Yu. Use of mini-screws in the practice of orthodontist at the department of pediatric dentistry with a course of orthodontics
- REVIEWS*
- Mozheiko L.A. Mechanisms of the effects of pancreatitis-inducing factors on pancreatic acinar and stellate cells
- Tursunov R.A., Sharipov Sh. Z., Bandayev I.S., Aliyev S.P., Makhramov Z.H. Risk factors for the development of diabetes mellitus as an important aspect of chronic non-infectious diseases
- Fakhretdinov V.V., Brynza N.S., Kurmangulov A.A. Modern approaches to rehabilitation of patients after stroke
- Danilov A.I., Kozlov S.N., Vdovichenko V.P. Effect of antibiotic therapy on the development of obesity

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Кульгав Е.А., Крымова А.А. Изучение фармако-технологических и физическо-химических свойств субстанции витамина D<sub>3</sub>
- Ворожцова Е.С., Солонина А.В. Анализ причин конфликтов в аптечных организациях
- Новикова Е.В., Евсеев А.В., Попов Ю.С., Довлетли К.О. Развитие фармацевтической и медицинской промышленности в РФ после санкций ЕС и США

##### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Брынза Н.С., Горбунова О.П., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н. Исследование организационного профиля медицинских организаций Тюменской области

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ORIGINAL ARTICLES

- Gutnova T.S., Kompantsev D.V., Kulgav E.A., Krymova A.A. Study of pharmaco-technological and physical and chemical properties of the substance of vitamin D<sub>3</sub>
- Vorozhtsova E.S., Solonina A.V. Analysis of causes of conflicts in pharmacies
- Novikova E.V., Evseev A.V., Popov Y.S., Dovletli K.O. Development of the pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation after EU and USA sanctions
- Brynza N.S., Gorbunova O.P., Reshetnikova Yu.S., Knyazheva N.N. Research of organizational profile of medical organizations of the Tyumen region

Осипова Н.Н., Дмитриева Е.В., Коротченко А.А., Николаев С.В., Крикова А.В., Зайцева В.М. Опыт реализации проекта «Межрегиональный центр по оказанию добровольческой помощи сельскому населению» в Смоленском государственном медицинском университете	223	Osyova N.N., Dmitrieva E.V., Korotchenko A.A., Nikolaev S.V., Krikova A.V., Zaitseva V.M. Project implemented by "The interregional volunteers' center for provision of care for the rural population" in Smolensk State Medical University	
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HYSTORY OF MEDICINE	
Романов Н.А., Доросевич А.Е., Дмитриев И.В. О лихорадке в «Лечебнике» Иоганна Фридриха Рибеля	230	Romanov N.A., Dorosevich A.E., Dmitriev I.V. About fever in «Medical advice» by Johann Friedrich Ribel	
РАЗНОЕ		MISCELLANEA	
Прудников И.М. Точки гомеостаза и способы их нахождения. Часть II	236	Prudnikov I.M. Points of homeostasis and the method to find them. Part II	
Тупикин Р.В., Осипова Н.Н. Православие и психиатрия: опыт и перспективы взаимодействия	246	Tupikin R.V., Osipova N.N. Orthodoxy and psychiatry: experience and prospects for interaction	

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

**ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н., Мосин О.В., Сульжицкий А.Г.

*Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80*

*Резюме*

**Цель.** Анализ изменений морфологических характеристик нейронов таких филогенетически разных отделов коры головного мозга крыс в различные периоды после тотальной церебральной ишемии.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс с начальной массой 240±20 г. Тотальная церебральная ишемия у белых беспородных крыс моделировалась путем декапитации. Забор материала осуществлялся на 1-, 5-, 15-, 30- и 60-й мин., а также спустя 5 и 24 ч. после декапитации.

**Результаты.** При тотальной церебральной ишемии наблюдалось значительное уменьшение размеров нейронов и деформация перикарионов. Нормохромные нейроны на 60-й мин. полностью исчезали. Количество гиперхромных нейронов возрастало, а затем прогрессивно снижалось. Сморщенные нейроны составляли большинство клеток в изучаемых отделах коры на 30-60-й мин., а затем, спустя 5 и 24 ч., в популяции нейронов преобладали клетки с перичеллюлярным отеком.

**Заключение.** Полученные данные о гистологических изменениях нейронов филогенетически разных отделов коры головного мозга в динамике тотальной церебральной ишемии дают основу для дальнейшего детального изучения посмертных изменений головного мозга, определения времени смерти, создавая фундаментальную базу для изучения свойств нейронов, в том числе перехода их из одного функционального состояния в другое.

*Ключевые слова:* крысы, церебральная ишемия, кора головного мозга

**DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PYRAMID NEURONS OF PHYLOGENETICALLY DIFFERENT DEPARTMENTS OF THE RAT'S BRAIN CORTEX AT TOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**

Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M., Valko N.A., Kot V.N., Mosin O.V., Sulzhitsky A.G.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus*

*Abstract*

**Objective.** Analysis of changes in the morphological characteristics of neurons of phylogenetically different parts of the cerebral cortex of rats in different periods after total cerebral ischemia.

**Methods.** The experiments were performed on 42 male outbred white rats with an initial weight of 240±20 g. Total cerebral ischemia in white outbred rats was modeled by decapitation. The material was taken at 1, 5, 15, 30, and 60th minute, as well as 5 and 24 hours following decapitation.

**Results.** With total cerebral ischemia, a significant decrease in the size of neurons and deformation of the perikaryon were observed. Neurochromic neurons at the 60th minute completely disappeared. The number of hyperchromic neurons increased, and then progressively decreased. Shrinkage neurons made up the majority of cells in the studied cortical sections at 30–60 minutes, and then, after 5 and 24 hours, cells with pericellular edema prevailed in the neuron population.



**Conclusion.** The obtained data on histological changes of neurons of phylogenetically different parts of the cerebral cortex in the dynamics of total cerebral ischemia provide the basis for further detailed study of post-mortem changes of the brain, determining the time of death, creating a fundamental basis for studying the properties of neurons, including their transition from one functional state to another.

*Keywords:* rats, cerebral ischemia, cerebral cortex

## Введение

В настоящее время в медицине понятие о смерти основано на доказательстве устойчивого отсутствия функций мозга. Для диагностики функционирования мозга используется ряд методов: электроэнцефалография, оценка рефлексов черепных нервов, исследования мозгового кровотока. При патогистологическом исследовании посмертные изменения включают отек, кровоизлияния, инфаркты, некрозы, ишемические размягчения, сморщивание и деформация нейронов, пикноз их ядер. В полушариях мозжечка часто обнаруживается набухание и венозное полнокровие, в субталамической области и зрительном бугре – области пятнистого лизиса. Наиболее типичным гистологическим изменением при гибели мозга считается отек его тканей с последующим разрывом сосудов [8]. Ранее проведенные исследования по изучению морфологических изменений нейронов теменной и коры и гиппокампа при субтотальной церебральной ишемии головного мозга показали снижение размеров перикарионов и увеличение количества гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов [3, 10]. Вместе с тем представляет интерес количественное изучение изменения размеров, формы и степени хроматофилии цитоплазмы нейронов в различные периоды после тотальной экспериментальной церебральной ишемии.

Целью исследования явился анализ изменений морфологических характеристик нейронов таких филогенетически разных отделов коры головного мозга (теменной коры и гиппокампа) крыс в различные периоды после тотальной церебральной ишемии.

## Методика

Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс с начальной массой  $240 \pm 20$  г. с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Животных содержали в кондиционируемом помещении ( $22^\circ\text{C}$ ) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде, группами не более 5-ти особей в клетке вивария [5].

Использование крыс в качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры головного мозга у крыс и человека [2]. Тотальная церебральная ишемия у белых беспородных крыс моделировалась путем декапитации. Забор материала осуществлялся на 1-, 5-, 15-, 30- и 60-й мин., а также спустя 5 и 24 ч. после декапитации. После декапитации быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и на выявление рибонуклеопротеинов по Эйнарсону.

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры и гиппокампа коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [12]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. На парафиновых срезах определяли число больших пирамидных нейронов на единицу площади срезов коры головного мозга. Среди общего количества выделяли клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии). Выделяли несколько типов: нормохромные – умеренно окрашенные; гиперхромные – темные; гиперхромные – очень темные, с деформированными перикарионами; гипохромные – светло окрашенные; клетки-тени – почти прозрачные. Подсчитывалось количество каждого типа клеток.

После предварительной проверки на нормальность распределения показателей полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде  $Me(LQ;UQ)$ , где  $Me$  –

медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при  $p < 0,05$  (Mann-Whitney U-test) [1].

## Результаты исследования

На 15-й мин. тотальной ишемии нейроны теменной коры и гиппокампа значительно уменьшались в размерах – на 47 и 22%, соответственно ( $p < 0,05$ ). К 30 мин. тотальной ишемии размеры пирамидных нейронов теменной коры уменьшились на 74% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, а размеры нейронов гиппокампа – на 51% ( $p < 0,05$ ). К 5 ч. площадь перикарионов нейронов теменной коры составляла лишь 1/6 ( $p < 0,05$ ) от нормальной, а у нейронов гиппокампа снизилась в 3,5 раза, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

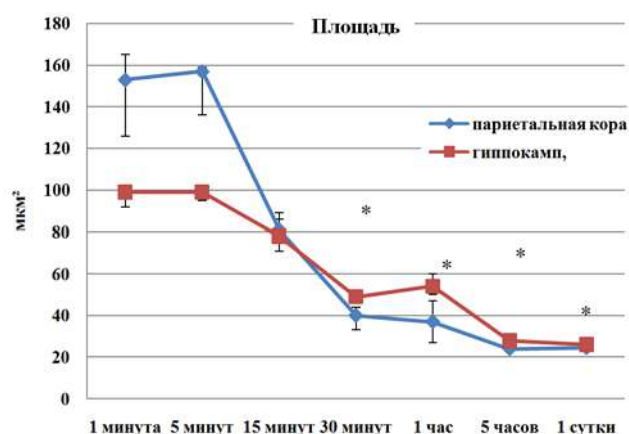


Рис. 1. Динамика изменения площади перикарионов нейронов 5-го слоя теменной коры и пирамидного слоя гиппокампа крыс, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями при 1 мин.

Форма нейронов значительно менялась уже к 15-й мин. – они становились более вытянутыми (на 25%,  $p < 0,05$ ). К 60-й мин. фактор элонгации нейронов теменной коры и гиппокампа возрос на 35% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, в то время как форм-фактор (показатель округлости перикарионов) снизился на 34% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, 3).

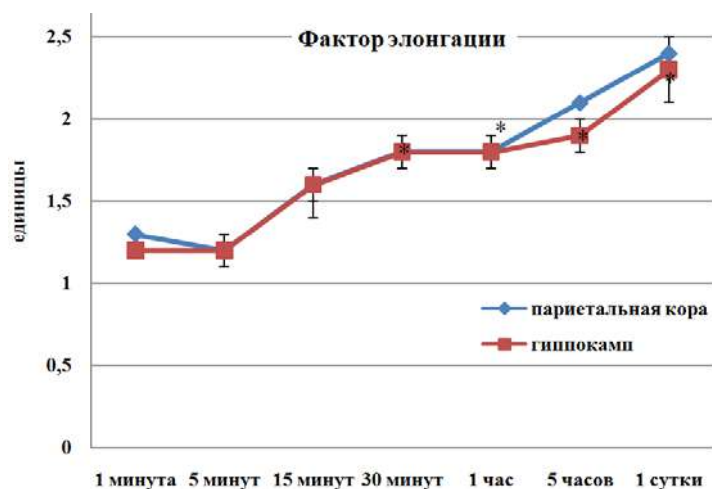


Рис. 2. Динамика изменения фактора элонгации перикарионов нейронов 5-го слоя теменной коры и пирамидного слоя гиппокампа крыс, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями при 1 мин.

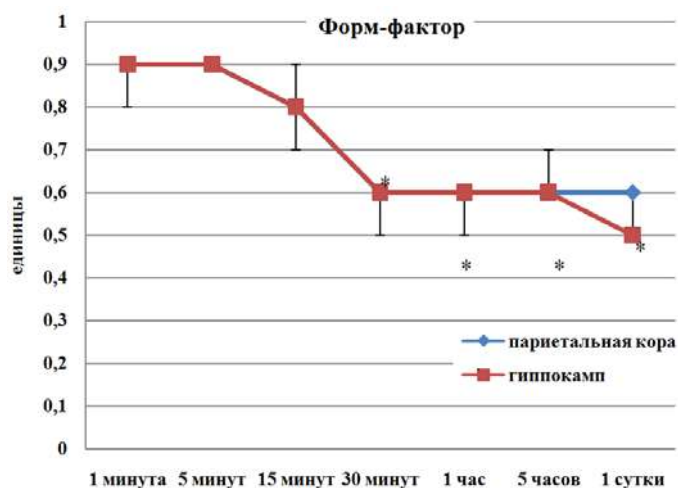


Рис. 3. Динамика изменения форм-фактора перикарионов нейронов 5-го слоя теменной коры и пирамидного слоя гиппокампа крыс, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями при 1 мин.

На 15-й мин. количество нормохромных нейронов уменьшилось на 63% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 мин., а на 60-й мин. они полностью исчезали. Количество гиперхромных нейронов возрастало к 15 мин. в 3 раза, а затем прогрессивно снижалось. Гиперхромные сморщенные нейроны составляли большинство клеток в изучаемых отделах коры на 30-60-й мин., а затем, спустя 5 и 24 ч., в популяции нейронов преобладали клетки с перичеллюлярным отеком (рис. 4-7). Сходным с изменением количества гиперхромных нейронов, изменялось и концентрация рибонуклеопротеинов в цитоплазме клеток, достигая максимума к 60 мин. тотальной ишемии и снижаясь к 1 сут., что объясняется большим количеством нейронов с перичеллюлярным отеком, обладающих низкой степенью хроматофилии цитоплазмы (рис. 8).

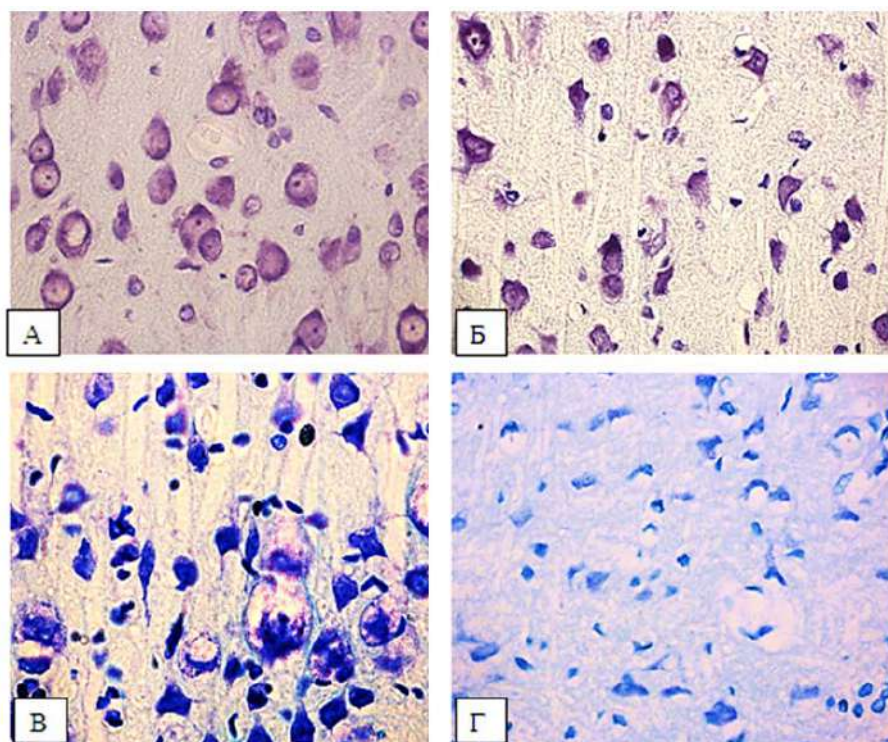


Рис. 4. Нейроны пятого слоя теменной коры. А – 1 мин. (преобладание нормохромных нейронов), Б – 30 мин. (преобладание гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов), В – 1 ч. (набухшие и гиперхромные сморщенные нейроны), Г – 1 сут. (преобладание клеток с перичеллюлярным отеком). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. объектива  $\times 40$

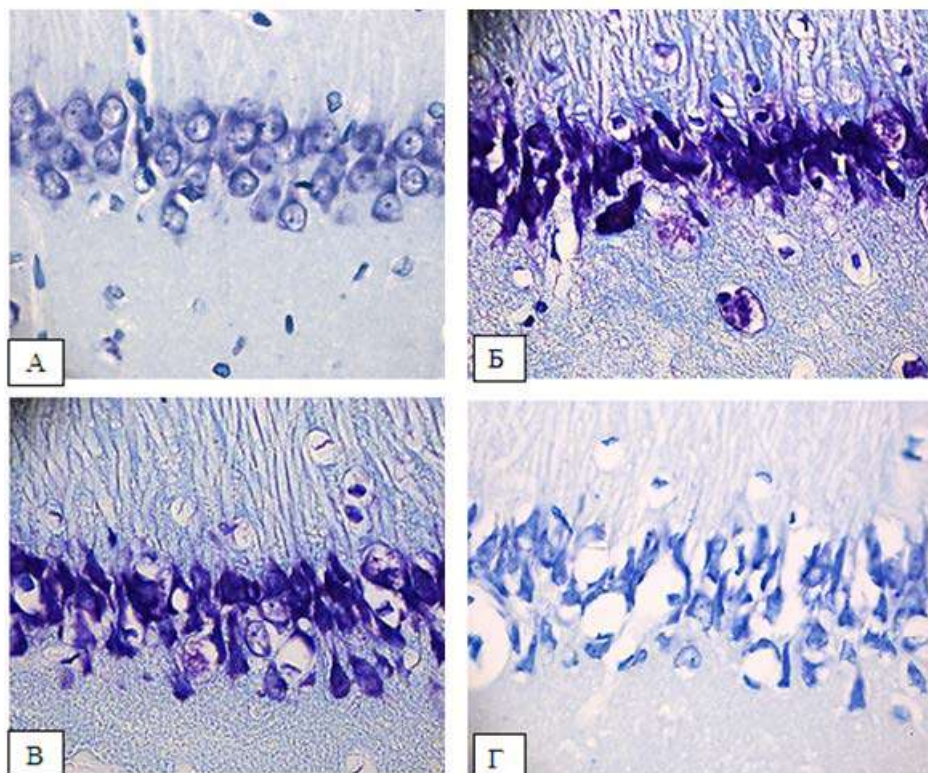


Рис. 5. Нейроны пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа. А – 1 мин. (преобладание нормохромных нейронов), Б – 30 мин. (преобладание гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов), В – 1 ч. (набухшие и гиперхромные сморщенные нейроны), Г – 1 сут. (преобладание клеток с перичеллюлярным отеком). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслию. Ув. объектива ×40

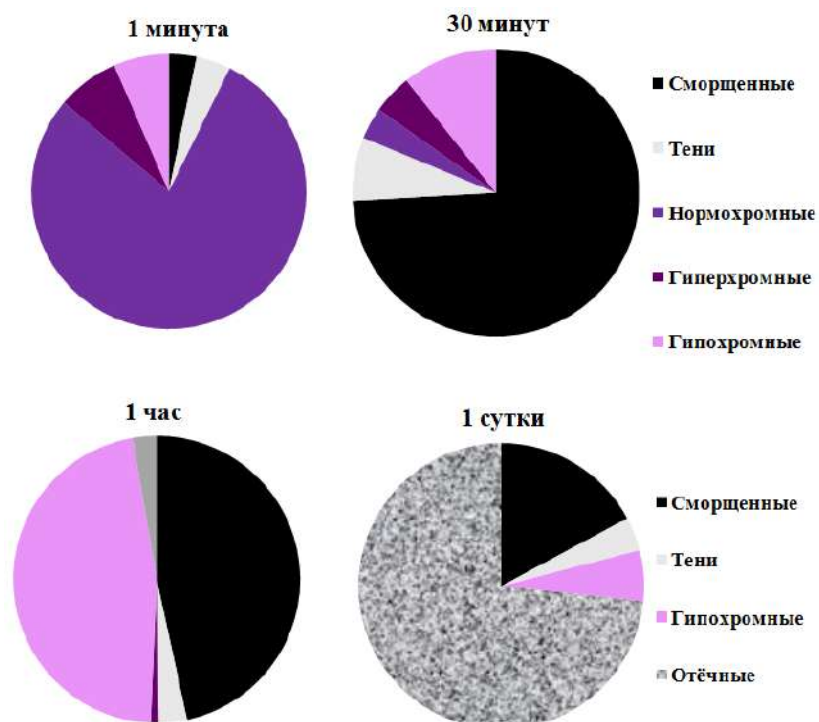


Рис. 6. Соотношение нейронов с различной степенью хромотофилии цитоплазмы в теменной коре головного мозга



Рис. 7. Динамика изменения количества гиперхромных сморщенных нейронов 5-го слоя теменной коры и пирамидного слоя гиппокампа крыс

Гиперхромные нейроны расцениваются как ишемически-измененные клетки [6]. Появление сморщенных темных клеток при гипоксических и аноксических состояниях является универсальной и наиболее тяжелой формой реактивных и патологических изменений нейронов, сопровождающихся изменениями уровня метаболизма, тинкториальных свойств цитоплазмы, кариоплазмы клеток и различной степенью ультраструктурных изменений цитоплазматических органелл. В темных несморщенных нейронах интенсивно протекает синтез РНК, а пикноморфные клетки содержат деструктивные органеллы, их ядра и цитоплазма становятся неразличимыми [7].

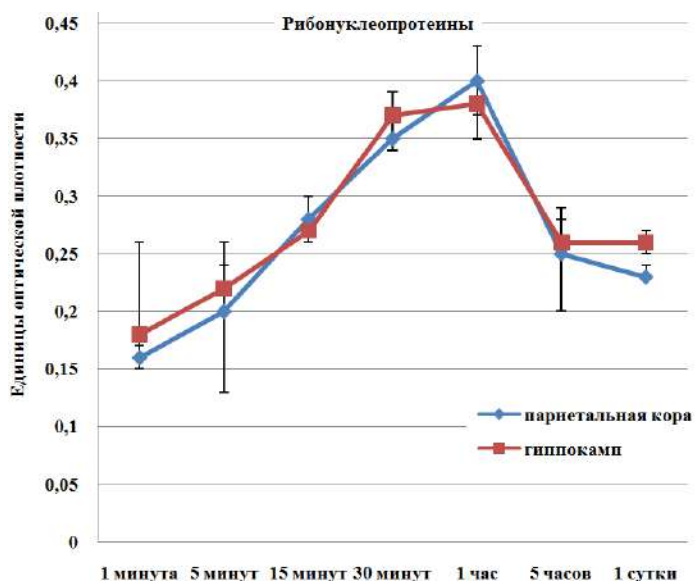


Рис. 8. Динамика изменения содержания рибонуклеопротеинов в цитоплазме нейронов 5-го слоя теменной коры и пирамидного слоя гиппокампа крыс

На электронно-микроскопическом уровне в их цитоплазме наблюдается уплотнение органелл. При этом цитоплазма и ядро гиперхромных сморщенных нейронов уменьшены в объеме, что привело к увеличению плотности расположения рибосом (соответственно и рибонуклеопротеинов) и гиперхроматозу. Количество рибосом на внешней мембране кариолеммы значительно больше, чем у животных контрольной группы. Отмечается смещение ядрышка к периферии ядра и увеличение концентрации рибонуклеопротеинов вследствие их выхода из ядрышка и значительное возрастание количества свободных рибосом в цитоплазме нейронов крыс опытной группы [7]. В сморщенных некротизирующихся нейронах глыбки тигроидного вещества и нейрофибриллы обычно склеиваются, и тогда клетки начинают диффузно и очень интенсивно прокрашиваться тионином и серебром [9].

Существуют мнения, что интенсивная окраска цитоплазмы нейронов характеризует преобладание образования белка над его утилизацией [11]. Но есть сведения и о том, что гиперхромный нейрон, посредством суперэкспрессии амплифицированных генов, является клеткой, интенсивно синтезирующей белки. Некоторые исследователи расценивают гиперхромные нейроны как гиперфункциональные и считают, что синтезированный ими белок идет на собственные их потребности [4]. Сморщенные нейроны – это клетки с угнетением функциональной активности. Характерная их форма связана с патологическими необратимыми изменениями водно-солевого обмена [4, 11].

В зависимости от условий функционирования нейроны с начальными признаками гипер- и гипохромии либо превращаются в клетки-тени (гипохромные), либо в сморщенные гиперхромные нейроны с последующим колликвационным и коагуляционным некрозом или апоптозом [7].

В гиперхромных сморщенных нейронах снижаются обменные процессы, распад нуклеопротеинов, особенно ядерных, превалирует над их синтезом. Запасы частиц рибонуклеопротеинов в ядре сохраняются, но блокируется их выведение в цитоплазму.

Согласно данным литературы, на поздних этапах ишемии наблюдается набухание нейронов, сопровождающееся растворением хроматофильного вещества, огрубением, распадом и расплавлением нейрофибрилл, пикнозом ядер, утолщением и распадом отростков [7, 9]. Нейропилы вакуолизируются и фрагментируются, претерпевая зернисто-глыбчатый распад, а миелин растворяется, вследствие чего по ходу нервных волокон начинают выявляться капельки липидов. Синапсы набухают, разрушаются и исчезают [9].

Изменения, наблюдаемые на 15-й мин. тотальной церебральной ишемии схожи с теми, которые были описаны на 60-й мин. субтотальной ишемии, а именно – преобладание гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов. Клетки уменьшались в размерах, становясь более вытянутыми за счет деформации перикарионов [3, 10]. В то же время изменения на 60-й мин. тотальной церебральной ишемии отражали более глубокую деструкцию мозга – нормохромные нейроны отсутствовали, появлялись набухшие нейроны. Гиперхромные нейроны почти не встречались, зато сморщенные составляли большинство клеток в изучаемых отделах коры головного мозга.

## Заключение

Полученные данные о гистологических изменениях нейронов филогенетически разных отделов коры головного мозга в динамике тотальной церебральной ишемии дают основу для дальнейшего детального изучения посмертных изменений головного мозга, определения времени смерти, создавая фундаментальную базу для изучения свойств нейронов, в том числе перехода их из одного функционального состояния в другое.

## Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Komp'yuternyy statisticheskiy analiz dannykh*. Computer statistical data analysis: proc. Method. allowance. – Minsk.: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. – 2017. – №4. – С. 80-88. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P. 80-88. (in Russian)]
3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – N1. – С. 24-29. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N1(17). – P. 24-29. (in Russian)]
4. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С. 81-86. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
5. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010. – 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide

- to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
6. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство: монография. – Москва. Изд. Научный мир, 2010. – 155 с. [Popova E.N. *Ultrastruktura mozga, alkohol' i potomstvo*. Ultrastructure of the brain, alcohol and offspring. – Moscow. Ed. The scientific world, 2010. – 155 p. (in Russian)]
  7. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya*. Postoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
  8. Уолкер А.Э. Смерть мозга. – Москва, Медицина, 1988. – 198 с. [Walker A.E. *Smert' mozga*. Brain death. – Moscow, Medicine, 1988. – 198 p. (in Russian)]
  9. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Yarygin N.E., Yarygin N.N. *Patologicheskiye i prisposobitel'nyye izmeneniya neyrona*. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow "Medicine", 1973. – 190 p. (in Russian)]
  10. Bon L.L., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // *Bioprocess Engineering*. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
  11. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Research*. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
  12. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.

### Информация об авторах

*Бонь Елизавета Игоревна* – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

*Максимович Наталия Евгеньевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

*Зиматкин Сергей Михайлович* – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru

*Валько Никита Андреевич* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

*Кот Виктория Николаевна* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

*Мосин Олег Вячеславович* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

*Сульжицкий Александр Геннадьевич* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

УДК 16-01/09

## DIFFERENCE IN HORMONAL RESPONSE OF MALE AND FEMALE MICE UPON L-THYROXIN AND PROPYLTHIOURACIL TREATMENT

© Proshin S.N.<sup>1</sup>, Manatov M.G.<sup>1</sup>, Kuzavleva A.A.<sup>2</sup>, Amirkhanyan K.K.<sup>2</sup>, Kul'deeva K.N.<sup>2</sup>, Osmanov Z.M.<sup>2</sup>, Samardakov Yu.A.<sup>2</sup>, Radjabov R.M.<sup>1</sup>, Glushakov R.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikova, 47, Piskarevskij Pr., 195067, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, Saint-Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To elucidate the relationship of the activity of hypothalamic-pituitary thyroid hormone axis upon experimental modulation of hyper- or hypothyroid status on female and male organism.

**Methods.** The study was performed on virgin 30 mature male mice and 33 mature female mice of the inbred line C3H-A. On male and female mice a model of experimental hyperthyroid and hypothyroid status was reproduced by the administration to L-thyroxin and propylthiouracil, accordingly. The blood samples from animals were assayed for TSH, T<sub>4</sub> (total) and prolactin.

**Results.** In the hyperthyroid male mice, the level of T<sub>4</sub> (total) was significantly higher as compared to the hypothyroid and control groups. No difference in the level of TSH and prolactin was found between the hyperthyroid and the hypothyroid groups. In the hypothyroid female mice, the level of TSH and T<sub>4</sub> (total) was significantly lower and the level of prolactin was significantly higher as compared to the hyperthyroid and the control groups.

**Conclusion.** The male and female mice responded in different ways upon the administration to L-thyroxin and propylthiouracil on the level of TSH, T<sub>4</sub> (total) and prolactin.

**Keywords:** hyperthyroid and hypothyroid status, hormones, L-thyroxin, propylthiouracil, C3H-A mice

## РАЗЛИЧИЕ В ГОРМОНАЛЬНОМ ОТВЕТЕ У САМОК И САМЦОВ МЫШЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ L-ТИРОКСИНА И ПРОПИЛТИОУРАЦИЛА

Прошин С.Н.<sup>1</sup>, Манатов М.Г.<sup>1</sup>, Кузавлева А.А.<sup>2</sup>, Амирханян К.К.<sup>2</sup>, Кульдеева К.Н.<sup>2</sup>, Османов З.М.<sup>2</sup>, Самардаков Ю.А.<sup>2</sup>, Раджабов Р.М.<sup>1</sup>, Глушаков Р.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, 195067, СПб, Пискаревский пр., 47

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, СПб, ул. Литовская, 2

### Резюме

**Цель.** Изучить дальнейшую взаимосвязь в активности гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в женском и мужском организме при экспериментально вызванном гипо- и гипотиреозе у лабораторных мышей.

**Методика.** Исследование было проведено на 33 девственных самках и 33 самцах инбредной линии C3H-A мышей. На животных была воспроизведена модель экспериментального гипер- и гипотиреозидного состояния при использовании L-тироксина и пропилтиоурацила, соответственно. У животных были взяты образцы крови для анализа на ТТГ, Т<sub>4</sub> (общий) и пролактин.

**Результаты.** У гипертиреозидных самцов уровень общего Т<sub>4</sub> был значительно выше как по сравнению с гипотиреозидной, так и контрольной группой. У самцов никаких различий между уровнем ТТГ и пролактина обнаружено не было. У самок в гипертиреозидной группе уровень ТТГ и общего Т<sub>4</sub> был значительно ниже, а уровень пролактина был значительно выше по сравнению с гипертиреозидной и контрольной группами. У самок в гипертиреозидной группе уровень общего ТТГ был значительно выше по сравнению с гипотиреозидной и контрольной группами. Никаких различий по уровню ТТГ и пролактина не было обнаружено между гипер- и гипотиреозидной группами.



У самок в гипотиреодной группе уровень ТТГ и общего Т<sub>4</sub> был значительно ниже по сравнению, а уровень пролактина значительно выше как в сравнении с гипертиреодной, так в сравнении с контрольной группами.

**Заключение.** Самки и самцы мышей по разному реагируют на применение L-тироксина и пропилтиоурацила, что регистрируется по уровню ТТГ, общего Т<sub>4</sub> и пролактина.

*Ключевые слова:* гипер- и гипотиреодный статус, гормоны, L-тироксин, пропилтиоурацил, мыши линии СЗН-А

## Introduction

The state of physiological functions of the whole organism, its vital activity and adaptation to various changes in the surrounding and internal environment is controlled by neurohumoral mechanisms. The main place in the implementation of those mechanisms belongs to hormones [1]. The main purpose of hormones is to fine-tune the intensity of metabolic processes. This ensures the constancy of homeostasis. Hormones control the higher integrative functions of the brain interacting with neurotransmitter systems [20]. Multifunctional relationships of hormones with the nervous system provide the formation of mental status, emotions, behavior and memory [25, 34]. Violation of the endocrine balance contributes not only to metabolic disorders [36], but the appearance and development of disorders in behavior [26]. It can be assumed with a high degree of certainty that both the regulation of metabolic changes and the cognitive function of the brain depend on the functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid system [8, 22]. The insufficiency of functional activity of this system can significantly affect the developing organism and lead to a violation of embryogenesis which in its turn further leads to mnemonic and behavioral disorders [2]. A number of diseases lead to a pathology of the thyroid gland [21, 32]. For example, it is shown that autoimmune thyroiditis is one of the most common diseases in children and adolescents. This is the most common cause of acquired hypothyroidism in childhood and adolescence [33].

It has been established that thyroid hormone deficiency leads to a slowing of metabolic processes and weight gain. Otherwise an excessive level of these hormones of the peptide origin contributes to increased metabolism and weight loss [11, 35]. By the condition of the skin it is also quite possible to recognize people suffering from hypo- or hyperfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid system [18, 31]. The experimental data obtained show that the hypothalamic-pituitary-thyroid system is closely related to the hypothalamic-pituitary-adrenal system. The effect of thyroid hormones on the secretion of melanocyte-stimulating hormone was detected in fish. In experimental hyperthyroidism in carp (*Cyprinus L.*) in the middle part of the pituitary gland an increase in the level of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and mRNA of proopiomelanocortin was observed. Whereas the basal level of cortisol in the blood plasma was decreased [14]. At the same time a clinically relevant problem is currently the relationship between the activity of thyroid gland and prolactin. Hyperprolactinemia occurs in a third of children with subclinical hypothyroidism and is considered an important indication for treating subclinical hypothyroidism in children [28]. It is also a well-known fact that hyperprolactinemia is strongly associated with osteoporosis.

Pharmacological intervention by dopamine agonists reverses the bone loss [24]. Wherein the level of thyroid hormones can be normal but the level of thyroid-stimulating hormone is lowered [4]. In pregnant rats which received excessive amounts of iodine the level of prolactin decreased. At the same time the pups dramatically lost weight [10]. Thus despite some progress in studying the relationship between the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and prolactin much remains unclear. In this regard we carried this study in inbred C3H-A mice of both sexes to elucidate further the regulatory activity of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under the experimental impact.

## Methods

The study was performed on 30 mature male and 33 mature virgin female mice of the inbred line C3H-A. The animals were obtained from the nursery «Rappolovo, leningradskaya oblast'». At the beginning of the study the age of laboratory animals was 40±0 days, their weight – 18-20 g. The experiment was being performed for 22 weeks from January 29 till the 1<sup>st</sup> of July of 2018 year. After receiving from the nursery before the experiment began the animals underwent an 18-day adaptation period during which the behavior and general condition of each animal was evaluated twice a day. Males and females were kept in

separate cages and in each case were randomly divided into three groups. In males the three groups were formed equally and each included 10 animals – hyperthyroid, euthyroid (control) and hypothyroid. In females the three groups were formed as follows: hyperthyroid, euthyroid (control) and hypothyroid – 15, 8 and 10 animals, respectively. The animals were maintained at constant temperature ( $23\pm 1^\circ\text{C}$ ), 12:12-h light-dark cycle schedule and on standard food ration and water *ad libitum*. On males and females of the first group a model of experimental hyperthyroid status was reproduced [16]. For this purpose, the animals were intraperitoneally injected L-thyroxin in the dose of 200  $\mu\text{g}$  per 100 g of weight. L-thyroxin was diluted with physiological saline to a concentration of 0.01% and administered throughout the experiment every other day with the volume of each injection being about 40  $\mu\text{l}$ . On animals of the second group a model of experimental hypothyroid status was reproduced. The water in the reservoir was replaced with a 0.5% solution of propylthiouracil. According to the calculated data each animal received approximately 1.9-2.2 mg of propylthiouracil per 100 g of body weight per day. The mice of the third group made up the control group. For the correctness of the experiment the animals of the second and third groups were injected with 40  $\mu\text{l}$  of 0.9% saline once every two days. By the 22<sup>nd</sup> week of the experiment all animals were decapitated and murine blood was received *ex tempore*.

All blood samples were centrifuged at  $1.000\times g$  for 10 min at  $10^\circ\text{C}$ , serum was aliquoted and stored at  $-70^\circ\text{C}$  until shipment to AlkorBio TiroidIFA-TTG (TSH), DRG Diagnostics- $T_4$  ( $T_4$  total) and AlkorBio IFA-Prolaktin assays (enzyme-linked immunosorbent assay). All kits for enzyme-linked immunosorbent assay were purchased from AlkorBio Company, St. Petersburg, Russia.

All data are reported as means $\pm$ s.e.m. Statistical analysis was performed using Student's t-test. Differences were considered statistically significant at  $P<0.05$ .

## Results

Male mice. As it is shown (table 1) the mean value for TSH among males of the first hyperthyroid group was  $0.25\pm 0.135$   $\mu\text{IU/ml}$ . In the control and the hypothyroid groups, the mean values for TSH were  $1.979\pm 0.940$  and  $176\pm 0.120$   $\mu\text{IU/ml}$ , respectively. The difference in the level for TSH was significant between the hypothyroid and the control groups at  $P<0.05$ . The difference in the level for TSH was also significant between the hyperthyroid and the control groups at  $P<0.05$ . No difference was found between the hypothyroid and the hyperthyroid males. Measuring the level of  $T_4$  (total) immediately attracts the fact that its level in hyperthyroid female mice is significantly higher than in the other groups. This fact is evident because that group received L-thyroxine. So the difference is significant relative to the control group and the group administered to PTU at  $P<0.001$  for both cases. The difference for  $T_4$  (total) was also revealed between the control group and the hypothyroid one at  $P<0.05$ . If we compare the results between the hyperthyroid group and the hypothyroid one by the level of prolactin (PRL), the same trend is observed for the TSH level. No difference was detected between those groups. However, the control mice had the mean value for the level of PRL as  $443.792\pm 196.226$  mIU/l. The difference was significant as compared to the level of PRL for the hyper- and the hypothyroid groups at  $P<0.001$  for both cases (table 1).

Table 1. The level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in male C3H-A inbred mice

The experimental condition	TSH, $\mu\text{IU/ml}$	$T_4$ (total), $\mu\text{g/dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	$0.257\pm 0.135^*$	$27.312\pm 0.975^{**}$	$65.411\pm 34.500^{**}$
The control group (second group)	$1.979\pm 0.940$	$7.570\pm 0.550$	$443.792\pm 196.226$
The hypothyroid group (third group)	$0.176\pm 0.120^*$	$4.517\pm 0.815^*$	$72.423\pm 42.500^{**}$

Notes: the difference significant at  $P<0.05$  if (\*) and  $P<0.001$  if (\*\*). See explanation in Results

Female mice. It is noteworthy considering the results on the level TSH in female mice that the mean value for this hormone was found to be  $1.589\pm 0.369$   $\mu\text{IU/ml}$  in the mice administered to PTU (table 2).

Table 2. The level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in female C3H-A inbred mice

The experimental condition	TSH, $\mu\text{IU/ml}$	$T_4$ (total), $\mu\text{g/dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	$0.323\pm 0.105^{**}$	$26.35\pm 1.810^{**}$	$102.760\pm 0.0140^*$
The control group (second group)	$0.912\pm 0.191^*$	$9.444\pm 0.880$	$298.655\pm 48.444$
The hypothyroid group (third group)	$1.589\pm 0.369^*$	$5.162\pm 0.603^{**}$	$408.439\pm 70.943^{**}$

Notes: the difference significant at  $P<0.05$  if (\*) and  $P<0.001$  if (\*\*). See explanation in Results

This value was significantly higher relatively to the control and the hypothyroid groups at  $P<0.05$  and  $P<0.001$ , respectively. A significant difference was also detected between the control group and the hypothyroid one at  $P<0.05$ . No surprises were identified by the level of the total  $T_4$  among the groups studied. The mean value of total  $T_4$  was higher in hyperthyroid female mice at  $26.35\pm 1.81$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . As is expected the significant difference was registered between the hyperthyroid group and the control and the hypothyroid groups at  $P<0.001$  for both cases. The mean value of PRL level assayed in the group administered to PTU was  $408.439\pm 70.943$  mIU/l whereas it was  $102.76\pm 0.014$  mIU/l in third group of female mice. So the significant difference between the hypothyroid group and the hyperthyroid one was evident at  $P<0.001$ . It is noteworthy that no difference was found between the second and the third groups of female mice. Meanwhile the difference for PRL was elucidated between the control and the hyperthyroid groups at  $P<0.05$ .

Male and female. Comparing the results for TSH,  $T_4$  (total) and PRL the attention is drawn to the fact that the level of  $T_4$  (total) was higher in the control group of female mice as compared to the one of male mice at  $P<0.05$  (table 3).

Table 3. The comparative data for the level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in male and female C3H-A inbred mice

The experimental condition		TSH, $\mu\text{IU}/\text{ml}$	$T_4$ (total), $\mu\text{g}/\text{dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	male	$0.257\pm 0.135$	$27.312\pm 0.975$	$65.411\pm 34.500$
	female	$0.323\pm 0.105$	$26.35\pm 1.810$	$102.760\pm 0.0140$
The control group (second group)	male	$1.979\pm 0.940$	$7.570\pm 0.550$	$443.792\pm 196.226$
	female	$0.912\pm 0.191$	$9.444\pm 0.880^*$	$298.655\pm 48.444$
The hypothyroid group (third group)	male	$0.176\pm 0.120$	$4.517\pm 0.815$	$72.423\pm 42.500$
	female	$1.589\pm 0.369^{**}$	$5.162\pm 0.603$	$408.439\pm 70.943^{**}$

Notes: the difference significant at  $P<0.05$  if (\*) and  $P<0.001$  if (\*\*). See explanation in Results

The significant difference between the male and female mice of the hypothyroid groups was detected at  $P<0.001$ . The same level of significant difference was elucidated for the level of prolactin in the hypothyroid groups.

## Discussion of results

TSH is expressed in the thyrotrophs of the anterior pituitary gland, which in turn induces the synthesis and release of thyroid hormones by the follicular cells of the thyroid gland. Thyroxine is the predominant secretory product of the thyroid gland, whereas only 20% of the circulating  $T_3$  are secreted directly by the thyroid. In the periphery  $T_4$  is deiodinated supplying roughly 80% of the circulating triiodothyronine. Reciprocally, synthesis and release of  $T_4$  and  $T_3$  are inhibited when hormone levels in plasma exceed a pre-set level.

It is considered that hypothyroidism increases synthesis of TSH and thyroid hormone uptake transporters in plasma membranes of target cells and circulating TSH levels. Otherwise hyperthyroidism decreases TSH synthesis. So there is a precise physiological feedback mechanism for regulation of the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. We found that the levels of TSH and PRL were significantly decreased in the hyperthyroid female mice. The levels of TSH and prolactin were significantly increased in the hypothyroid group. So the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of female mice responded in ordinary way upon administration to agents which either replace the functioning of the thyroid gland or inhibit its function. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis may also control PRL secretion because lactotropic cells (lactotrophs, PRL-secreting cells) also possess receptors, for example, to thyrotropin-releasing hormone and further to TSH.

Clinical data support such a link. Subclinical hypothyroidism with high TSH levels and even normal thyroid hormone levels is accompanied by increased PRL secretion [19]. Furthermore, hyperprolactinemia was detected in about 20% of patients with subclinical hypothyroidism and in 39-57% in overt hypothyroidism [3]. Average TSH levels were higher in hyperprolactinemic women [23, 29, 30]. Much earlier it was assumed that increased production of PRL in hyperthyroid women may be due to increased clearance of PRL in hyperthyroidism [9]. Hypothyroidism, not hyperthyroidism, may be linked to infertility although hyperthyroidism also causes menstrual irregularities. These irregularities, however, rarely lead to infertility [7]. A bit controversial results were obtained for female mice. In fact, natural differences in thyroid hormone levels in male and female have recently been elucidated in long-term

clinical study of newborn male and female [17]. So the unequal hormonal response of male and female mice treated with L-tyroxin and PTU is quite possible. For example, the level of TSH was found to be higher in the control male mice as compared to the control group of female. It may be explained in this way that thyrotropin-releasing hormone is reliably proved to be abundantly expressed in the male reproductive tract, with the highest expression being in the epidymis, prostate and testis. These tissues contain mainly so-called TRH-like peptides and a small amount (25%) of authentic TRH [15]. These peptides appear to form a paracrine network possibly regulating prostatic growth and normal growth and function of the gonads [6]. Further, TRH properly and similar peptides can stimulate higher level of TSH in male. At first glance, the results obtained by the level of hormones in response to the administration of L-thyroxin and PTU seem contradictory. They can reflect more a complicated mechanism of feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis under these agents treatment. Lactotropic cells in male are developed every week. Then the hormonal imbalance provoked by L-thyroxin can just inhibit further the minimal activity of PRL-secreting cells or disrupt in male mice.

The unexpectedly low level of TSH in male mice as compared to the female ones is explained more difficult. However, the response of male mice to L-thyroxin is in natural way. There is no difference but an obvious tendency to decreasing total  $T_4$  upon treatment by L-thyroxin exists. The particular glial cells in the third ventricle of the brain which are called tanycytes are enriched by iodothyronine deiodinase type II (DIO2). DIO2 converts  $T_4$  into  $T_3$  which are much more active than  $T_4$ . There is a body of evidence that this iodothyronine deiodinase type II activity is one of main origin of  $T_3$  for CNS [13]. But DIO2 serves to convert a variable rate of intracellular  $T_4$  to  $T_3$  independent of circulating in blood levels. The cytoplasmic pool of  $T_3$  includes therefore both  $T_3$  from the plasma and  $T_3$  generated by DIO2. The activity of this endoplasmic reticulum enzyme can be regulated by ubiquitination and is influenced by the thyroid state (increased in hypothyroidism and decreased in hyperthyroidism) [5]. It can be one of the explanations of decreased TSH level in PTU treated male C3H-A mice. It is very probable that the feedback mechanism is disrupted for this case. But there is a good question, why the female C3H-A mice responded to PTU administration by elevated level of TSH. For this case there is another explanation. It is well established that the activity of tanycytes is under strict hormonal control. Tanycytes express a variety of estrogen receptors, and for example cultured rodent tanycytes have been shown to rapidly retract their processes when exposed to estradiol. Then the activity of tanycyte decreases and conversion of  $T_4$  to  $T_3$  down-regulates [12, 27].

## Conclusion

The male and female mice responded in different ways upon the administration to L-thyroxin and propylthiouracil on the level of TSH,  $T_4$  (total) and prolactin. Neuroendocrine system is very delicate entity. In spite of apparent evidence and knowledge about gender hormonal differences the nuances of hormonal regulation in male and female are still far from complete understanding and it requires further intensive study.

## References

1. Aguilera G., Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2012. – N33. – P. 67-84.
2. Alkemade A. Thyroid hormone and the developing hypothalamus // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2015. – V.9. – N15. – P. 1-9.
3. Bahar A., Akha O., Kashi Z., Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2011. – V.2. – P. 229-233.
4. Baliram R., Sun L., Cao J. et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – N122. – P. 3737-3741. doi.org/10.1172/JCI63948.
5. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action // *Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – N116. – P. 2571-2579.
6. Bilek R., Bicikova M., Safarik L. 2011. TRH-like peptides // *Physiology Research*. – 2011. – N60. – P. 207-215.
7. Binita G., Suprava P., Mainak C. et al. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women // *Journal of Reproduction and Infertility*. – 2009. – V.10. – P. 207-212
8. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // *Journal of Endocrinology*. – 2005. N187. – P. 1-15.
9. Cooper D.S., Ridgway E.C., Kliman B. et al. Metabolic clearance and production rates of prolactin in man // *Journal of Clinical Investigation*. – 1979. – N64. – P. 1669-1680.

10. Crowley W.R. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – V.5. – P. 255-291.
11. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids // *Thyroid*. – 2002. – N12. – P. 287-293.
12. Fekete C., Lechan R.M. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase // *Frontier in Neuroendocrinology*. – 2007. – N28. – P. 97-114.
13. Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Morselli E, Clegg DJ, Chowen JA, Finan B, Brinton RD, Tschop MH. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism // *Reviewer in Endocrinology and Metabolism Disorders*. – 2013. – N14. – P. 331-338.
14. Geven E.J., Verkaar F., Flik G., Klaren P.H. Experimental hyperthyroidism and central mediators of stress axis and thyroid axis activity in common carp (*Cyprinus carpio* L.) // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2006. – V.37, N3. – P. 443-452.
15. Gkonos P.J., Kwok C.K., Block N.L., Roos B.A. Expression of prostatic TRH-like peptides differs between species and between malignant and nonmalignant tissues // *Prostate*. – 1993. – N23. – P. 135-147.
16. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The incidence of breast tumor during experimental hyperthyroidism // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – V.156, N2. – P. 245-247.
17. Goldstein J.M., Hale T., Foster S.L. et al. Sex differences in major depression and comorbidity of cardiometabolic disorders: impact of prenatal stress and immune exposures // *Neuropsychopharmacology*. – 2018.
18. Helmreich D.L., Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats // *Hormones and Behavior*. – 2011. – V.50, N3. – P. 284-291.
19. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – N87. – P. 489-499.
20. Johnson C.S., Bains J.S., Watts A.G. Neurotransmitter diversity in pre-synaptic terminals located in the parvocellular neuroendocrine paraventricular nucleus of the rat and mouse hypothalamus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2018. – V.526, N8. – P. 1287-1306.
21. Karapanou O., Tzanela M., Vlassopoulou T., Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update // *Hormones (Athens)*. – 2017. – V.16, N4. – P. 381-387.
22. Laje R., Agostino P.V., Golombek D.A. The times of our lives: interaction among different biological periodicities // *Frontiers in Integrative Neuroscience*. – 2018. - N12. – P. 10.
23. Longcope C. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. – Braverman L., Utiger R., (Eds.), *Werner and Ingbar's the Thyroid, a Fundamental Clinical Text*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. – P. 849-852.
24. Lotinun S., Limlomwongse L., Sirikulchayanonta V., Krishnamra N. Bone calcium turnover, formation, and resorption in bromocriptine- and prolactin-treated lactating rats // *Endocrine*. – 2003. – N20. – P. 163-170.
25. Mughal B.B., Fini J.B., Demeneix B.A. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update // *Endocrine Connection*. – 2018. – V.7, N4. – P. 160-186.
26. Román G.C., Ghassabian A., Bongers-Shokking J.J. et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk // *Annals of Neurology*. – 2013. – N7. – P. 733-742.
27. de Seranno S., d'Anglemont de Tassigny X., Estrella C. et al. Role of estradiol in the dynamic control of tanycyte plasticity mediated by vascular endothelial cells in the median eminence // *Endocrinology*. – 2010. – N15. – P. 1760-1772.
28. Sharma N., Baliarsingh S., Kaushik G.G. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile women // *Clinical Laboratory*. – 2012. – V.58, N7-8. – P. 805-810.
29. Sharma N., Dutta D., Shama L.K. Hyperprolactinemia in children with subclinical hypothyroidism // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2017. – V.9, N4. – P. 350-354.
30. Shrestha S., Neupane S., Gautam N. et al. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea // *Malaysia Journal of Medical Science*. – 2016. – V.23, N5. – P. 51-56.
31. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B. et al. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system // *Advances of Anatomy in Embryology and Cell Biology*. – 2012. – V.VII. – P. 1-115.
32. Sorisky A. Subclinical Hypothyroidism. What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease? // *European Endocrinology*. – 2016. – V.12, N2. – P. 96-98.
33. Tararchuk T., Zakharenko N., Bachynska I., Kosey N. On the issue of autoimmune ovary damage during puberty // *Georgian Medical News*. – 2018. – V.6, N279. – P. 49-56.
34. Telegdy G., Schally A.V. Involvement of neurotransmitters in the action of growth hormone-releasing hormone antagonist on passive avoidance learning // *Behavior Brain Research*. – 2012. – V.233, N2. – P. 326-330.
35. Zhu Z., Cheng S. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone // *Currant Opinion in Endocrinology and Diabetes Obesity*. – 2010. – V.17, N5. – P. 408-413.

36. Ueta C.B., Olivares E.L., Bianco A.C. Responsiveness to thyroid hormone and to ambient temperature underlies differences between brown adipose tissue and skeletal muscle thermogenesis in a mouse model of diet-induced obesity // *Endocrinology*. – 2011. – V.152, N9. – P. 3571-3581.

### Information about the authors

*Proshin Sergei N.* – The Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: psnjsn@rambler.ru

*Manatov Magomed G.* – Clinical Resident of the Department of surgery named after Opel, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Dr.7gv@yandex.ru

*Kuzavleva Anna A.* – Student of Medical Faculty, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kuzavleva\_anna95@mail.ru

*Amirkhanyan Karina K.* – Student of Medical Faculty, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: onazhmudin@br.ru

*Kul'deeva Arina N.* – Staff of St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kan888@list.ru

*Osmanov Zagidi M.* – Staff of St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: zagidio@mail.ru

*Samardakov Yurii A.* – District Therapist of City Hospital #120, Saint-Petersburg. E-mail: asamardakov@mail.ru

*Radjabov Rasul M.* – Student of Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: K281ua05rus@mail.ru

*Glushakov Ruslan I.* – Associate Professor of Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

### Информация об авторах

*Прошин Сергей Николаевич* – профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: psnjsn@rambler.ru

*Манатов Магомед Гаджимурадович* – клинический ординатор кафедры хирургии им. Опеля ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: Dr.7gv@yandex.ru

*Кузавлева Анна Александровна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kuzavleva\_anna95@mail.ru

*Амирханян Карина Кареновна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: onazhmudin@br.ru

*Кульдеева Арина Наильевна* – лаборант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kan888@list.ru

*Османов Загиди Марисович* – лаборант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zagidio@mail.ru

*Самардаков Юрий Андреевич* – терапевт городской больницы №120, Санкт-Петербург. E-mail: asamardakov@mail.ru

*Раджабов Расул Мурагодасович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: K281ua05rus@mail.ru

*Глушаков Руслан Иванович* – доцент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

УДК 616-092.12:612.6

## ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА БЕЛЫХ КРЫС В ПЕРВУЮ ПОЛОВИНУ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДОВ

© Лис Р.Е., Молько Т.Л.

Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Беларусь Гродно, ул. Горького, 80

### Резюме

**Цель.** Определить возможный тератогенный и эмбриотоксический эффект действия конканавалина А и циклофосфамида и сочетанного действия конканавалина А и циклофосфамида при введении их самкам белых крыс во время беременности.

**Методика.** Определение показателей пре- и постимплантационной гибели зародышей, измерение краниокаудальных размеров и закладок окостенения плодов крыс, обработанных по методу Даусона-Дыбана и окрашенных ализариновым красным.

**Результаты.** Сочетанное действие конканавалина А и циклофосфамида в первую половину беременности приводит к достоверному увеличению постимплантационной гибели зародышей и уменьшению длины закладок окостенения нижнечелюстной, плечевой, локтевой, подвздошной, седалищной костей у плодов крыс. Раздельное действие конканавалина А и циклофосфамида не вызывает такого эффекта в выбранных дозах.

**Заключение.** Так как сочетанное действие конканавалина А и циклофосфамида моделирует Т-клеточный иммунодефицит, то дисфункция Т-клеточного иммунитета матери является тератогенной для плода.

**Ключевые слова:** конканавалин А, циклофосфамид, крысы, антенатальное развитие

## EFFECT OF THE MODIFICATION OF T-CELL IMMUNITY OF WHITE RATS IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY ON THE DEVELOPMENT OF FETUSES

Lis R.E., Molko T.L.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Belarus

### Abstract

**Objective.** To determine the possible teratogenic and embryotoxic effect of concanavalin A and cyclophosphamide and the combined action of concanavalin A and cyclophosphamide when administered to female white rats during pregnancy.

**Methods.** Determination of indicators of pre- and post-implantation death of embryos, measurement of craniocaudal sizes and ossification of the fetuses of rats, processed according to the Dawson-Dyban method and stained with alizarin red.

**Results.** The combined effect of concanavalin A and cyclophosphamide in the first half of pregnancy leads to a significant increase in the post-implantation death of embryos and a decrease in the length of ossification of the mandibular, brachial, ulnar, iliac, and sciatic bones in the fetuses of rats. The separate action of concanavalin A and cyclophosphamide does not cause such an effect in selected doses.

**Conclusion.** Since the combined effect of concanavalin A and cyclophosphamide simulates T-cell immunodeficiency, the dysfunction of the mother's T-cell immunity is teratogenic to the fetus.

**Keywords:** Concanavalin A, cyclophosphamide, rats, antenatal development

### Введение

В настоящее время иммунная система рассматривается как система контроля, обеспечивающая индивидуальность и целостность организма, то есть генетический гомеостаз. Её действие основывается на способности отличать собственные структуры организма от генетически чужеродных, а также перерабатывать и элиминировать последние. Как при иммунологических

процессах, так и при защитных реакциях, иммунологические реакции тесно связаны с другими биохимическими, клеточными и фармакологическими механизмами. При этом сама иммунная реакция часто вызывает последующую цепь процессов в организме. Из вышесказанного следует, что различные нарушения в иммунной системе должны приводить к нежелательным последствиям для организма [2].

Известно, что развитие зародыша и плода происходит в генетически чуждом организме матери. Обычно генетически чуждый материал отторгается за счет иммунологических реакций, поэтому нормально протекающая беременность выглядит парадоксально. Исходя из этого, иммунная система матери должна играть одну из важнейших ролей, как в нормальном протекании беременности, так и в её нарушении. Модификация иммунной системы во время беременности бактериальными и вирусными антигенами, а также лекарственными иммунотропными препаратами, вакцинами создает риск для развития плода [5, 7, 8, 10].

Механизмы, обеспечивающие выживание плода, до конца не выяснены. Остаётся открытым вопрос и о характере иммунологических взаимоотношений между материнским организмом и организмом зародыша и плода. При этом иммунная система матери находится в разном функциональном состоянии до- и после имплантации зародыша. Поэтому модификация иммунной системы матери в доимплантационный период и после имплантации зародыша может приводить к разным эффектам относительно зародыша и плода. Для ответа на поставленные вопросы мы модифицировали Т-клеточный иммунитет матери во время беременности с помощью лектина конканавалина А (Кон А) и сочетанного действия конканавалина А и циклофосамида (ЦФ) на основании разработанной биологической модели. Кон А вызывает неспецифическую пролиферацию Т-лимфоцитов, а ЦФ, как цитостатик, останавливает пролиферативные процессы, вызывая угнетение Т-клеточного иммунитета [3, 4, 6].

Цель исследования – определить возможный тератогенный и эмбриотоксический эффект действия Кон А и ЦФ и сочетанного действия Кон А и ЦФ в выбранных дозах при введении их самкам белых крыс во время беременности.

## Методика

В эксперименте было использовано 22 беременных самок белых крыс и плоды от них. Масса самок составляла 200–250 г. Животные подопытных и интактной групп содержались в стандартных условиях вивария. Для моделирования Т-клеточного иммунодефицита беременным самкам белых крыс вводился Кон А в дозе 100 мкг/кг и через двое суток ЦФ в дозе 10 мг/кг.

В первую половину беременности раздельное введение препаратов животным подопытных групп осуществлялось следующим образом: Кон А вводился на 3-й день беременности (ДБ), а ЦФ – на 5-й ДБ (Первым днём беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке). При сочетанном воздействии эти препараты вводились животным одной той же подопытной группы по вышеприведённой схеме: Кон А вводился на 3-й ДБ, а ЦФ – на 5-й ДБ.

Так как предварительные исследования показали, что введение физиологического раствора (изотонического раствора NaCl) не изменяет уровня исследуемых показателей, поэтому контролем служили интактные животные. Интактные животные не подвергались никаким воздействиям.

Для определения тератогенного и эмбриотоксического эффекта Кон А, ЦФ и сочетанного действия Кон А и ЦФ беременных самок подопытных и интактной групп декапитировали на 20-й день беременности под эфирным наркозом.

После вскрытия маток подсчитывали количество мест имплантации и живых плодов. В яичниках определяли количество желтых тел. Эмбриотоксическое действие препаратов оценивали с помощью показателей пре- и постимплантационной гибели [1]. Под лупой МБС-1 с двойным увеличением производили внешний осмотр плодов с целью выявления врожденных пороков развития и признаков нарушения кровообращения в виде кровоизлияний. Определяли массу плодов и плацент.

Часть плодов (по одному-два плода) из помёта фиксировали в 96% этиловом спирте и обрабатывали по методу Даусона-Дыбана с окраской закладок окостенения ализариновым красным [1]. После окраски проводили измерение кранио-каудальных размеров. Окрашенные скелеты плодов дефрагментировали и под лупой МБС-1 производили измерение закладок окостенения следующих костей: теменной, нижнечелюстной, лопаточной, ключичной, плечевой, локтевой, лучевой, подвздошной, седалищной, лонной, бедренной, большой и малой берцовых.



Полученные цифровые данные от каждого животного анализировали методами непараметрической статистики посредством программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) в связи с небольшими объемами выборок. В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75). Количественные результаты представлены в виде Me – медиана, LQ – верхняя граница нижнего квартиля; UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях  $p < 0,05$  (Mann-Whitney U-test). Цифровые показатели представлены в виде таблиц (табл. 1, 2).

## Результаты исследования и их обсуждение

При внешнем осмотре плодов не выявлено врожденных пороков развития и признаков нарушения кровообращения в виде кровоизлияний. При статистической обработке численных показателей выявлено, что показатели предимплантационной гибели животных всех подопытных групп достоверно от интактных показателей не отличаются (табл. 1). По показателям постимплантационной гибели достоверные различия с интактными показателями наблюдаются у животных с сочетанным действием Кон А и ЦФ. У этих животных происходит увеличение постимплантационной гибели потомства (табл. 1).

Плод, развивающийся в организме матери, всегда аллогенен по отношению к ней. Это обстоятельство должно давать матери возможность развивать иммунные клеточные и гуморальные реакции против плода, как ксенотрансплантата. Однако этого парадоксально не происходит. Имеется множество механизмов обеспечивающих выживание плода в организме матери. И, по-видимому, именно иммунологические механизмы являются определяющими. С одной стороны зародыш представляет свои антигены, с другой – материнская иммунная система распознаёт их и реагирует.

Известно, что при беременности меняется соотношение Th1 и Th2 в сторону увеличения последних, что может определять супрессию иммунного ответа на плодные антигены. Сочетанное действие Кон А и циклофосфана может снижать количество Th2, а значит может изменяться это соотношение в сторону относительного увеличения Th1, что и приводит к отмене толерантности иммунной системы матери к зародышу и прерыванию беременности [9].

Кроме того, в возникновении толерантности к плоду могут принимать участие дельта/гамма Т-лимфоциты. Трофобласт не вызывает трансплантационный иммунитет и противостоит НК- и CTL-опосредованному лизису *in vitro*. Это определяется отсутствием экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости А и В класса I в нём. Однако неполиморфные молекулы главного комплекса гистосовместимости G класса Ib экспрессируются в экстравиллёзных клетках цитотрофобласта, в эндотелиальных клетках сосудов плода в ворсинках хориона, в клетках амниона и амниотической жидкости. Именно гамма/дельта-Т-лимфоциты распознают консервативные молекулы млекопитающих на трофобласте без полиморфного главного комплекса гистосовместимости класса I. Это и приводит к запуску механизмов толерантности иммунной системы матери к антигенам плода. Сочетанное действие Кон А и циклофосфана может уменьшать количество активированных гамма/дельта-Т-лимфоцитов с последующим нарушением толерантности иммунной системы матери к антигенам плода и прерыванием беременности [9].

Кранио-каудальные размеры несколько уменьшены только у плодов при сочетанном введении КонА и ЦФ – на 5,2%. Однако статистически достоверных различий с контрольными показателями не наблюдается (табл. 1). Масса тела плодов у животных подопытных и интактной групп практически одинакова, достоверных различий между этими показателями не наблюдается. Масса плацент у плодов подопытных животных несколько выше, чем у интактных животных, но различия с интактными показателями также статистически недостоверны (табл. 1).

При анализе длины закладок окостенения практически всех костей выявляется общая тенденция уменьшения этого показателя у животных подопытной группы при сочетанном введении Кон А и ЦФ по сравнению с животными интактной и других подопытных групп. При этом достоверные различия у плодов подопытной группы при сочетанном введении Кон А и ЦФ и плодов интактной группы наблюдаются между размерами закладок окостенения нижнечелюстной (уменьшение на 3,23%), плечевой (уменьшение на 13,25%), локтевой (уменьшение на 6,18%), подвздошной (уменьшение на 16,13%), седалищной (уменьшение на 40 %) костей (табл. 2).

Таблица 1. Показатели предимплантационной и постимплантационной гибели зародышей, кранио-каудальные размеры плодов, массы плодов и плацент на 20-й день беременности (ДБ) подопытных и контрольных животных при введении Кон А и ЦФ в первую половину беременности (Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>))

Показатель	Интактные (n=4)	Кон А 3-й ДБ (n=8)	ЦФ 5-й ДБ (n=3)	Кон А 3-й ДБ + ЦФ 5-й ДБ (n=7)
Предимплантационная гибель	0,05 (0ч0,10)	0,11 (0ч0,56)	0 (0ч0)	0,09 (0ч0,22)
Постимплантационная гибель	0 (0ч0)	0 (0ч0,045)	0 (0ч0,09)	0,11* (0ч0,29)
Кранио-каудальный размер, мм	29,0 (29 ч30)	29,0 (28 ч 30)	29,5 (29 ч30)	27,5 (26,5ч29)
Масса плода, г	1,93 (1,8; 2,3)	1,96 (1,86ч1,97)	1,96 (1,86ч1,97)	1,96 (1,78ч1,99)
Масса плаценты, г	0,55 (0,54ч0,56)	0,61 (0,53ч0,7)	0,60 (0,5ч0,6)	0,58 (0,5ч0,62)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с контрольными показателями при  $p < 0,05$

Задержке ossификации скелета свидетельствует об общей задержке развития потомства. Если исходить из предпосылки, что под влиянием сочетанного действия КонА и циклофосфана происходит нарушение толерантности иммунной системы матери по отношению к плоду, то задержка развития потомства является логичным ответом на это воздействие.

Таблица 2. Размеры закладок окостенения костей в мм: теменной, нижнечелюстной, лопаточной, ключичной, плечевой, локтевой, лучевой, подвздошной, седалищной, лонной, бедренной, большой и малой берцовых у плодов на 20-й день беременности (ДБ) подопытных и интактных животных при введении Кон А и ЦФ в первую половину беременности (Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>))

Показатель	Интактные (n=6)	Кон А 3-й ДБ (n=10)	ЦФ 5-й ДБ (n=6)	Кон А 3-й ДБ + ЦФ 5-й ДБ (n=10)
Теменная	4,65(4,5;4,7)	4,65(4,5;4,8)	4,6(4,5;4,6)	4,3(4;4,7)
Нижнечелюстная	6,4(6,4;6,7)	6,5(6,3;6,7)	6,4(6,4;6,5)	6,2(5,7;6,4) *
Лопаточная	2,15(2,1;2,2)	2,2(2,1;2,3)	2,25(2,1;2,3)	2,0(1,8;2,2)
Ключичная	2,55(2,2;2,7)	2,65(2,5;2,8)	2,5(2,4;2,5)	2,45(2,2;2,55)
Плечевая	2,45(2,3ч2,5)	2,35(2,2ч2,5)	2,4(2,3ч2,4)	2,15(1,9ч2,3) *
Локтевая	2,35(2,3ч2,5)	2,3(2,2ч2,4)	2,3(2,3ч2,4)	2,2(2,0ч2,3) *
Лучевая	1,8(1,7ч1,9)	1,8(1,7ч1,8)	1,8(1,8ч1,8)	1,75(1,55ч1,85)
Подвздошная	1,55(1,5ч1,6)	1,4(1,4ч1,5)	1,4(1,4ч1,5)	1,3(1,2ч1,45) *
Седалищная	0,5(0,4ч0,6)	0,5(0,4ч0,55)	0,5(0,5ч0,6)	0,3(0,1ч0,5) *
Лонная	0(0ч0,1)	0,05(0ч0,2)	0(0ч0,2)	0(0ч0,175)
Бедренная	1,55(1,5ч1,8)	1,5(1,4ч1,6)	1,55(1,5ч1,6)	1,5(1,25ч1,6)
Большая берцовая,	1,9(1,7ч2,0)	1,85(1,7ч2,0)	1,9(1,9ч1,9)	1,75(1,55ч1,95)
Малая берцовая	1,65(1,5ч1,8)	1,7(1,6ч1,8)	1,65(1,6ч1,7)	1,5(1,3ч1,65)

Примечание: \* – статистически достоверные различия с контрольными показателями при  $p < 0,05$

## Заключение

Таким образом, угнетение Т-клеточного иммунитета у беременных крыс в первую половину беременности до имплантации путём сочетанного действия КонА и ЦФ приводит к нарушению формирования костного скелета у плодов крыс и увеличению постимплантационной гибели потомства. Нарушение формирования внутренних органов является признаком тератогенности данного воздействия. При этом раздельное введение препаратов КонА и ЦФ в используемых дозах к тератогенному эффекту не приводит.

## Литература (references)

1. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М. Основные методические подходы к тестированию активности химических веществ // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. –1970. – № 10. – С. 89-100. [Dyban A.P., Baranov V.S., Akimova I.M. *Arhiv anatomii, gistologii i embriologii*. Archive of Anatomy, Histology and Embryology. –1970. – N10. – P. 89-100. (in Russian)]
2. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицина, 1990. – Т.3. – 586 с. [Jeger L. *Klinicheskaja immunologija i allergologija*. Clinical immunology and allergology. – Moscow: Medicine, 1990. – V.3. – 586 p. (In Russian)]
3. Кондратьева Т.К., Михеева Н.В., Фонталин Л.Н. Природа иммунодефицита, индуцированного инъекциями лектинов и циклофосфамида // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988.– № 8. – С. 195-198. [Kondrat'eva T.K., Miheeva N.V., Fontalin L.N. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1988. – N8. – P. 195-198. (in Russian)]
4. Леонтьева Т.И., Гладкова Н.Е., Утешев Б.С. Исследование иммуотропной активности циклофосфана // Фармакология и токсикология – 1988. – Т.51, №6. – С. 60-65. [Leont'eva T.I., Gladkova N.E., Uteshev B.S. *Farmakologija i toksikologija*. Pharmacology and Toxicology. – 1988. – V.51, N6. – P. 60-65. (in Russian)]
5. Лис Р.Е., Бандажевский Ю.И. Влияние бактериального липополисахарида продигиозана на антенатальный нейрогенез коры больших полушарий плодов белых крыс // Известия АН БССР. Серия биологических наук. – 1986. – №4. – С. 76-79. [Lis R.E., Bandazhevskij Ju.I. *Izvestija AN BSSR. Serija biologicheskijh nauk*. News of the Academy of Sciences of the BSSR. A series of biological sciences. 1986. – N4. – P. 76-79. (in Russian)]
6. Фонталин Л.Н., Кондратьева Т.К., Михеева Н.В. Т-клеточный иммунодефицит у мышей, получивших лектин и циклофосфамид // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988.– №7. – С. 75-78. [Fontalin L.N., Kondrat'eva T.K., Miheeva N.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1988. – N7. – P. 75-78. (in Russian)]
7. Robbins J., Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress // *Current Opinion in Microbiology*. –2012. – V.15, N1. – P. 36-43.
8. Soumiya H., Fukumitsu H., Furukawa S. Prenatal immune challenge compromises the normal course of neurogenesis during development of the mouse cerebral cortex // *Journal of Neuroscience Research*. – 2011. – V.89, N10. – P. 1575-1585.
9. Szekeres-Bartho J Immunological relationship between the mother and the fetus. *International // Reviews of Immunology*. – 2002. – V.21. – N6. – 471-495.
10. Tang A., Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss // 2010. – V.22, N6. – P. 446-451.

## Информация об авторах

Лис Руслан Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Беларуси. E-mail: r.lis@mail.ru

Молько Татьяна Леонидовна – лаборант второй категории кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Беларуси. E-mail: aladyevatl@mail.ru

УДК 616.006+616.006.01-616.006.021-616.006.037 В.-74

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПЕКТИНА И ЦИКЛОФОСФАНА НА ПЕРЕВИВАЕМУЮ САРКОМУ С-45  
© Кылчыкбаев А.К., Кудайбергенова И.О., Саяков У.К., Чакеев И.Ш., Фаизова А.А.**

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92*

*Резюме*

**Цель.** Изучить количественные закономерности комбинированного действия противоопухолевого химиопрепарата циклофосфана и цитрусового пектина, на модели перевиваемой саркомы С-45.

**Методика.** В эксперименте были использованы 80 беспородных крыс массой 180-200 г. Перевивку, поддержание штаммов и оценку полученных результатов осуществляли по методике принятой в РОНЦ АМН РФ. Лечение животных с привитой саркомой С-45 начинали через 72 ч. после перевивки опухоли. Цитрусовый пектин (пектасол) вводили с помощью зонда внутривентрикулярно в течение 7 дней, а циклофосфан вводили внутривентрикулярно, однократно на 5 день после перевивки.

**Результаты.** Авторами изучено сочетанное применение пектасола и циклофосфана на модели перевиваемой саркомы крыс С-45. Выявлены закономерности при комбинированном применении пектасола и циклофосфана в дозах: 1300/50 мг/кг; 650/25 мг/кг, 320 мг/кг. Противоопухолевый эффект данных комбинаций был больше суммы эффектов каждого препарата в отдельности, что свидетельствовало о варианте синергии – потенцировании. С помощью программы «Compysan» рассчитан комбинаторный индекс.

**Заключение.** При сочетанном использовании пектасола и циклофосфана наблюдался ярко выраженный синергизм обоих препаратов, зависящий от их дозы. Комбинаторный индекс (CI) 0,21 для ED90 (эффективная доза), вычисленный с помощью программы «Compysan», соответствовал сильной степени синергии.

*Ключевые слова:* саркома С-45, пектасол, синергия, потенцирование, комбинаторный индекс

**QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE COMBINED EFFECTS OF LOW MOLECULAR WEIGHT  
PECTIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE ON TRANSPLANTABLE SARCOMA C-45**

**Kylchykbaev A.K., Kudaibergenova I.O., Saiakov U.K., Chakeev I.Sh., Faizova A.A.**

*I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92, 720020, Akhunbaeva St., Bishkek, Kyrgyz Republic*

*Abstract*

**Objective.** To study the quantitative patterns of the combined action of the anticancer chemotherapy of cyclophosphamide and citrus pectin, on the C-45 transplantable sarcoma model.

**Methods.** In the experiment 80 mongrel rats weighing 180-200g were used. Reinforcement, maintenance of the strains and evaluation of the results were carried out according to the method adopted by the Russian Oncology Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Treatment of animals with C-45 vaccinated sarcoma started 72 hours after tumor inoculation. Citrus pectin (pectasol) was administered with a probe intragastrically for 7 days, and cyclophosphamide was administered intraperitoneally, once on the 5<sup>th</sup> day after inoculation of sarcoma C-45.

**Results.** The authors studied the combined use of pectasol and cyclophosphamide on a model of a continuous sarcoma of C-45 rats. Regularities were found in the combined use of pectasol and cyclophosphamide at doses: 1300/50 mg / kg; 650 / 25mg / kg, 320mg / kg. The antitumor effect of these combinations was greater than the sum of the effects of each drug separately, which indicated a variant of synergy - potentiation. Using the program "Compysan" the combinatorial index was calculated.

**Conclusion.** With the combined use of pectasol and cyclophosphamide, a pronounced synergism of both drugs was observed, depending on their dose. The combinatorial index (CI) 0.21 for ED90 (effective dose), calculated using the Compysan program, corresponded to a strong degree of synergy.

*Keywords:* sarcoma C-45, pectasol, synergy, potentiation, combinatorial index

## Введение

Цитостатическая химиотерапия, наряду с лучевой терапией и хирургическим вмешательством, считается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований, особенно у больных с распространенной стадией заболевания. Попытки улучшить результаты применения противоопухолевых лекарственных средств путем их комбинирования оправдали себя в химиотерапии острых лейкозов и других заболеваний кроветворной системы. С целью повышения эффективности цитостатического лечения целесообразным считается применение модификаторов биологического действия, в число которых входят препараты природного происхождения, обладающие низкой токсичностью, высокой биодоступностью, воздействующие как на опухолевые клетки, так и на регуляторные системы организма [3, 5, 7].

Несмотря на многолетние исследования комбинированных воздействий [4], количество методов, позволяющих надежно установить результат взаимодействия компонентов комбинации, чрезвычайно ограничено. Одним из наиболее обоснованных подходов к оценке фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств (биологически активных веществ или физических факторов) является практическое приложение детально разработанной и широко апробированной «универсальной» теории Chou-Talalay и её теоремы комбинаторного индекса [8]. Ранее нами было показано, что при сочетанном применении низкомолекулярного свекловичного пектина и циклофосфана наблюдается эффект синергии, в виде потенцирования противоопухолевого воздействия [2]. Данное исследование является продолжением изучения явления синергии, с целью количественной оценки комбинированного воздействия препаратов.

Целью исследования явилось изучение количественных закономерностей комбинированного действия противоопухолевого химиопрепарата циклофосфана и цитрусового пектина, на модели перевиваемой саркомы С-45.

## Методика

Объектом исследования служил модифицированный низкомолекулярный пектин фирмы ESO NUGENICS, торговой марки «PECTASOL-C», далее «пектасол», полученный из цитрусовых корок путем ферментативной модификации. В эксперименте были использованы белые беспородные крысы массой 180-200г. В работе изучен противоопухолевый эффект прямого и сочетанного с циклофосфаном действия пектасола на экспериментальную модель крысиную саркому С-45. Перевивку, поддержание штаммов и оценку полученных результатов осуществляли по методике принятой в РОНЦ АМН РФ [6]. Лечение животных с привитой саркомой С-45 начинали через 72 ч. после перевивки опухоли. Пектасол вводили с помощью зонда внутрижелудочно в течение 7 дней, а циклофосфан (ЦФ) вводили внутривентриально, однократно на 5 день после перевивки. При оценке противоопухолевого потенциала использовали общепринятые показатели оценки эффективности лечения: торможение роста опухоли (ТРО %), увеличение продолжительности жизни (УПЖ %) на 10, 14, 17 дни после перевивки опухоли, а также подсчитывали число излеченных животных, которое проводилось не ранее, чем через 90 дней после окончания курса терапии.

Полученные результаты обработаны непараметрическим методом Вилкоксона-Манна-Уитни [1]. Достоверными считали результаты при уровне значимости  $P \leq 0,05$ . При изучении характера синергии была использована теорема комбинаторного индекса универсальной теории Chou-Talalay, основанной на уравнении медианного эффекта, которое описывает зависимость «доза-эффект» и имеет вид:  $f_a/f_u = (D/D_m)^m$ ; Результаты обработаны программой «CompySan», разработанной группой Chou-Talalay (<http://www.combosyn.com/>).

## Результаты исследования и их обсуждение

Противоопухолевая активность в эксперименте отмечалась как у пектасола и циклофосфана при монотерапии, а также при их комбинации и носила дозозависимый характер. При монотерапии циклофосфаном в терапевтической дозе 25 мг/кг на 10-14 сут. после перевивки наблюдалось наиболее выраженное торможение роста опухолевого узла  $0,484 \pm 0,15 \text{ см}^3 - 1,16 \pm 0,18$ , что соответствовало ТРО на 80,79-82,87 % соответственно. Однако в последующий период на 17 сутки наблюдалось очевидное ускорение роста объема опухоли  $3,57 \pm 0,386$  по сравнению с контролем  $6,53 \pm 2,05$ , что соответствовало ТРО на 45,37%. При монотерапии пектасолом на 10 и 14

сут. ТРО составило 79,36- 84,98 %, но оно при этом носило временный характер, так как на 17 сут. наблюдалась активация темпа роста опухоли и процент торможения составил 44,9 %. В табл. 1 и 2 представлены данные средних объемов опухолей на 10, 14 и 17 дни после перевивки саркомы 45 и соответствующее им торможение роста опухоли (ТРО) в % при монотерапии и при сочетанном применении пектасола и циклофосфана в различных дозировках.

Таблица 1. Развитие саркомы С-45 при раздельном и сочетанном применении пектасола и циклофосфана в различных дозировках

Группа	Доза, мг/кг	Объем опухоли в см <sup>3</sup>		
		10 день	14 день	17 день
Контроль интактные	0	2,25±0,91	6,79±1,89	6,53±2,05
Циклофосфан	25	0,484±0,15	1,16±0,18	3,57±0,38
Пектасол	650	0,52±0,16	1,02±0,46	3,6±2,71
Пектасол+ циклофосфан	1300/50	0,43±0,17	0,2±0,06	0,094±0,05
Пектасол+ циклофосфан	650/25	1,76±0,71	0,37±0,33	0,01±0,01
Пектасол+ циклофосфан	320/12,5	0,6±0,4	0,11±0,04	0,38±0,29
Пектасол+ циклофосфан	160/6,25	0,67±0,5	1,54±0,46	5,89±1,12

Таблица 2. Торможение роста опухоли саркомы С-45 при раздельном и сочетанном применении пектасола и циклофосфана в различных дозировках

Группа	Доза, мг/кг	Торможение роста опухоли %		
		10 день	14 день	17 день
Циклофосфан	25	80,79*	82,87*	45,37*
Пектасол	650	79,36*	84,98	44,9
Пектасол+ циклофосфан	1300/50	82,9*	97,05	98,5
Пектасол+ циклофосфан	650/25	30,2	94,6	99,8
Пектасол+ циклофосфан	320/12,5	72,2	98,4*	94,2
Пектасол+ циклофосфан	160/6,25	73,4	77,3*	9,8

Примечание: \* – различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$

Противоопухолевой эффект препаратов оценивали также по увеличению продолжительности жизни животных (табл. 3).

Таблица 3. Увеличение продолжительности жизни крыс с саркомой С-45 при раздельном и сочетанном применении пектасола и циклофосфана в различных дозировках

Группа	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни (дни)	Увеличение продолжительности жизни (%)	Выжило без опухоли (%)
Контроль (интактные)	0	21,5±3,54	0	0
Циклофосфан	25	60±10,61	179,67*	0
Пектасол	650	58,15±15,0	170,46*	0
Пектасол+ циклофосфан	1300/50	66±15,25	206,97*	66,7
Пектасол+ циклофосфан	650/25	80,43±9,57	274,1*	85,7
Пектасол+ циклофосфан	320/12,5	58,86±14,7	173,8*	51,7
Пектасол+ циклофосфан	160/6,25	22±1,99	2,31*	0

Примечание: \* – различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$

В контрольной группе у крыс, не получавших лечения, средняя продолжительность жизни (СПЖ) составляла 21,5±3,54. Монотерапия циклофосфаном и пектасолом проявила сравнимую противоопухолевую активность, увеличив СПЖ на 179,67% и 170,46% соответственно.

При максимальной дозировке пектасола 1300 мг/кг и циклофосфана 50 мг/кг ТРО на 17 день составило 98,5%, СПЖ крыс в этой группе составляла 66±15,2 по сравнению с контролем 21,5±3,5, что соответствовало увеличению продолжительности жизни на 206,97% и при этом у 66,7% крыс наблюдалось полное излечение. В группе пектасол+циклофосфан в дозировках 160/6,25 мг/кг противоопухолевой эффект был непродолжительным и на 17 сут. составил 9,8%, а СПЖ животных

снизилась до уровня группы контрольных опухоленосителей ( $22 \pm 1,99$ ). Противоопухолевые средства могут действовать как синергисты, когда эффект совместного действия превышает сумму эффектов применения каждого из них в отдельности. В таких случаях можно говорить о потенцировании действия. Они могут оказывать аддитивный эффект, когда результат применения комбинации соответствует сумме эффектов каждого из составных частей комбинаций; комбинация может быть антагонистичной, когда она дает результаты хуже, чем применение каждого из препаратов в отдельности.

В наших исследованиях, при сочетанном использовании пектасола и циклофосфана наблюдался ярко выраженный синергизм обоих препаратов, зависящий от их дозы. Синергизм выявлен на 17 сутки после перевивки при комбинированном применении пектасола и циклофосфана в дозах 1300/50 мг/кг; 650/25 мг/кг; 320 мг/кг. Самый лучший результат наблюдался при комбинации пектасол + циклофосфан в дозах 650/25 мг/кг соответственно, противоопухолевый эффект был длительный и на 17 сут. составлял 99,8 %. При этой комбинации срок жизни опухоленосителей увеличился на 274% по сравнению с контролем и у 85,7 % животных наблюдалась полная регрессия опухоли.

При снижении дозы пектасола и циклофосфана в 2 раза (320/12,5 мг/кг) так же наблюдалось значительное ингибирование роста опухоли на 14-17 сут. на 99,4-94,2% соответственно, СПЖ животных составила  $58,86 \pm 14,7$  по сравнению с контролем  $21,5 \pm 3,54$ , что соответствовало УПЖ 173,8% и у 51,7% животных наблюдалось выздоровление. В этом случае также наблюдался синергизм противоопухолевого действия препаратов. Важно, что в этих условиях эффективность действия циклофосфана значительно повышалась, а доза могла быть снижена.

Анализ комбинированных воздействий по Chou-Talalay с помощью программы «CompuSyn», позволил рассчитать направленность и силу фармакодинамических взаимодействий по значению комбинаторного индекса, а также установить индекс снижения дозы для каждого компонента комбинации.

Полученный комбинаторный индекс 0,21 соответствовал сильной степени синергии. Индекс снижения дозы в этой серии опытов для пектасола составил 280 мг/кг, а для циклофосфана 10,4 мг/кг. По данным Hossein G1, и соавт. (2013), Conti S. и соавт. (2018) при комбинированном воздействии модифицированного цитрусового пектина и паклитаксела на клетки опухолевого штамма рака яичников наблюдался эффект синергии, а введение пектасола потенцировало действие лучевой терапии [9, 10]. Эти данные и результаты наших опытов позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения сочетанного применения пектасола и химиопрепаратов, как потенциальной противоопухолевой комбинации, которая может служить основой для разработки новых модифицированных схем терапии опухолей, с учетом результатов комбинаторной теории Chou-Talalay.

## Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, о том, что при сочетанном использовании пектасола и циклофосфана наблюдается ярко выраженный синергизм обоих препаратов, зависящий от их дозы. Использование программы «CompuSyn» позволяет оценивать перспективность разработки новых комбинированных методов терапии опухолей, с учетом количественных характеристик эффекта синергии.

## Литература (references)

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л: Медицина, 1978. – С. 296. [Gubler E.V. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznaniya patologicheskikh processov*. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. – Leningrad: Medicina, 1978. – P. 296. (in Russian)]
2. Кудайбергенова И.О., Лепшин Б.Н., Чакеев И.Ш. и др. Потенцирование противоопухолевой активности циклофосфана низкомолекулярным пектином // Современная медицина: Актуальные вопросы: сборник статей по материалам LIV-LV международной научно-практической конференции. №4-5(47). – Новосибирск: Сибак, – 2016. – С. 59-68. [Kudajbergenova I.O., Lepshin B.N., Chakeev I.Sh. i dr. *Sovremennaja medicina: Aktual'nye voprosy: sbornik statej po materialam LIV-LV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Modern medicine: Current issues: a collection of articles on the materials of the LIV-

- LV international scientific-practical conference. – N4-5(47). – Novosibirsk: Sibak. – 2016. – P. 59-68. (in Russian)]
3. Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах // Биоорганическая химия. – 2009. – Т.35, №3. – С. 293-310. [Ovodov Ju.S. *Bioorganicheseskaja himija*. Bioorganic chemistry. – 2009. – V.35, N3. – P. 293-310. (in Russian)]
  4. Смирнов И.В., Бондарев А.А., Удут В.В. и др. Фармакодинамические эффекты взаимного влияния веществ. // Биомедицина, – 2011, №1, – С. 59-63. [Smirnov I.V., Bondarev A.A., Udut V.V. et al. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2011, N1, – P. 59-63. (in Russian)]
  5. Хотимченко Р.Ю. Фармаконутрициология некрахмальных полисахаридов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015, №2. – 2009. – С. 5-11. [Hotimchenko R.Ju. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2015, N2. – 2009. – P. 5-11. (in Russian)]
  6. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США // Под ред. З. П. Софьиной, А. Голдина и др. – М.: Медицина, 1980. – С. 295. [*Jeksperimental'naja ocenka protivopuholevyh preparatov v SSSR i SShA / Pod red. Z. P. Sofinoj, A. Goldina i dr.* Experimental evaluation of anticancer drugs in the USSR and the USA. Ed. Z. P. Sofina, A. Goldina et al. – Moscow: Medicina, 1980. – P. 295. (in Russian)]
  7. Azémar M., Hildenbrand B., Haering B. et al. Clinical Benefit in Patients with Advanced Solid Tumors Treated with Modified Citrus Pectin: A Prospective Pilot Study // *Clinical Medicine: Oncology*. – 2007. – P. 73-80.
  8. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies // *Pharmacological reviews*. – 2006. – V.58. – P. 621-681.
  9. Conti S., Vexler A., Hagoel L. et al. Modified Citrus Pectin as a Potential Sensitizer for Radiotherapy in Prostate Cancer. // *Integrative Cancer Therapies*. – 2018. – V.17(4). – P. 1225-1234.
  10. Hossein G1., Keshavarz M., Ahmadi S. et al. Synergistic effects of PectaSol-C modified citrus pectin an inhibitor of Galectin-3 and paclitaxel on apoptosis of human SKOV-3 ovarian cancer cells // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – V.14(12). – P. 7561-7568.

### Информация об авторах

*Кылчыкбаев Азамат Кенешбекович* – ассистент кафедры онкологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: kylchykbaevaza@mail.ru

*Кудайбергенова Индира Орозобаевна* – доктор медицинских наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: k\_i\_o2403@mail.ru

*Саяков Уметаалы Карагулович* – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: kafmedcenter@mail.ru

*Чакеев Искандер Шаршеевич* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры онкологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: isk17c@yandex.ru

*Фаизова Альфия Анваровна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры онкологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: alfaizowa@yandex.ru



УДК 616.155.34

**УРОВЕНЬ НЕТОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВЫДЕЛЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ**© Гусакова Н.В.<sup>1</sup>, Гомоляко А.В.<sup>2</sup>, Железко В.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5<sup>2</sup>Государственный комитет судебных экспертиз, Республика Беларусь, 220073, Минск,

ул. Кальварийская, 43

*Резюме*

**Цель.** Сравнительный анализ уровня нетоза нейтрофилов, полученных из нефракционированной лейкоцитарной суспензии, и выделенных из периферической крови на градиенте плотности фиколла-верографина на примере здоровых лиц и пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом.

**Методика.** Объектом исследования были нейтрофильные гранулоциты периферической венозной крови 30 практически здоровых человек и 36 пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом тяжелого течения в стадии ремиссии. Нефракционированную лейкоцитарную суспензию получали путем отстаивания, концентрацию нейтрофилов доводили фосфатно-солевым буфером (рН=7,4) до  $5 \times 10^6$  клеток/мл. Для выделения чистых клеточных культур нейтрофильных гранулоцитов использовали двойной градиент плотности фиколла-верографина, при этом плотность верхнего слоя градиента составляла  $1,077 \text{ г/см}^3$ , нижнего –  $1,119 \text{ г/см}^3$ . Оценивали образование NET в культурах лейкоцитов, инкубируемых в течение 150 мин. без (спонтанный уровень; NETсп) и с растворимыми продуктами *S. aureus* (стимулированный уровень; NETст). Далее суспензию наносили на предметное стекло, окрашивали по Романовскому-Гимзе и микроскопировали с использованием иммерсионного увеличения ( $\times 1000$ ), считали процентное содержание NET при просмотре 200 нейтрофилов.

**Результаты.** Проведенный нами сравнительный анализ нетоза клеток, полученных из лейкоконцентрата, показал, что как у здоровых лиц, так и у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом, отмечалось значимое повышение стимулированного уровня NET-образующей способности нейтрофилов относительно спонтанного ( $p < 0,001$ ). Уровень спонтанного нетоза нейтрофильных гранулоцитов, выделенных путем градиентного центрифугирования, не отличался от значений нетоза при стимуляции, и при этом был значимо выше показателя NETсп клеток, полученных из нефракционированной лейкоцитарной взвеси ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Для изучения показателей нетоза *in vitro* рекомендуется использование нефракционированной лейкоцитарной суспензии, полученной путем отстаивания и стандартизированной по количеству нейтрофилов ( $5 \times 10^6$  клеток/мл).

*Ключевые слова:* нетоз, лейкоцитарная суспензия, нейтрофил

## NETOSIS LEVEL DEPENDING ON THE NEUTROPHILS ISOLATION METHOD

Gusakova N.V.<sup>1</sup>, Gomolyako A.V.<sup>2</sup>, Zhelezko V.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, 5, Lange St., 246000, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, 43, Kal'varijskaja St., 220073, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** A comparative analysis of NETosis in neutrophils, obtained from the unfractionated leukocyte suspension, and neutrophils, isolated from peripheral blood on the ficoll density gradient, on the example of healthy individuals and patients with chronic recurrent furunculosis was carried out.

**Methods.** The objects of the study were peripheral blood neutrophils of 30 healthy volunteers and 36 patients with chronic recurrent furunculosis in the remission period. The unfractionated leukocyte suspension was obtained by settling; cell suspensions were standardized by phosphate buffered saline till  $5 \times 10^6$  neutrophils/ml. To isolate pure cell cultures of neutrophils the double ficoll density gradient centrifugation was used, in which the density of the upper gradient layer was  $1.077 \text{ g/cm}^3$ , the lower one –  $1.119 \text{ g/cm}^3$ . NET formation was measured in leukocyte cultures, incubated for 150 minutes without (unstimulated NETosis level) or in presence of soluble *S. aureus* products (stimulated NETosis level).

The suspension was then applied to a slide, dyed by Giemsa and microscopized using immersion ( $\times 1000$ ), and the percentage of NET for 200 neutrophils was counted.

**Results.** Our comparative analysis of the NETosis of cells obtained from leukocyte suspension showed that both healthy individuals and patients with chronic recurrent furunculosis had a significant increase of stimulated NETosis level relatively to the unstimulated condition ( $p < 0.001$ ). Unstimulated NETosis level in neutrophils, obtained by gradient centrifugation, did not differ from the values of NETosis during stimulation, and at the same time was significantly higher than the unstimulated NETosis level of cells, obtained from unfractionated leukocyte suspension ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** To study NETosis *in vitro* it is recommended to use an unfractionated leukocyte suspension obtained by sedimentation and standardized by the number of neutrophils ( $5 \times 10^6$  cells/ml).

*Keywords:* netosis, leukocyte suspension, neutrophil

## Введение

Оценка уровня нетоза, сопровождающегося образованием нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (neutrophil extracellular traps, NETs), вызывает интерес у исследователей различного профиля. В литературе встречается несколько способов выделения нейтрофильных гранулоцитов (НГ) для дальнейшего изучения их NET-образующей способности, что, в свою очередь, сказывается на разнообразных и иногда противоречивых результатах. Традиционно выделение НГ проводят путем центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографина [6]. Однако, данный способ, несмотря на высокую чистоту выделения (количество НГ  $> 95\%$ ), обладает рядом недостатков. Так, ряд авторов указывают на более низкий количественный выход НГ от заявленного в протоколе выделения путем градиентного центрифугирования, что может затруднить работу с малыми объемами образцов [6, 11]. Имеются сообщения о снижении хемотаксической и фагоцитарной активности НГ, выделенных на градиенте плотности, в сравнении с гранулоцитами, полученными из лейкоцитарной взвеси [5, 10]. Кроме того, установлена зависимость количества клеток, полученных путем градиентного центрифугирования, от однородности популяции НГ по размеру и плотности, в противном случае, данный метод выделения может оказаться неэффективным [6].

Целью данного исследования являлся сравнительный анализ уровня нетоза НГ, полученных из нефракционированной лейкоцитарной суспензии, и выделенных из периферической крови на градиенте плотности фиколла-верографина на примере здоровых лиц и пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ).

## Методика

Объектом исследования были НГ периферической венозной крови 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин, возраст 29 лет (22; 37)) с ХРФ тяжелого течения в стадии ремиссии, которые наблюдались амбулаторно и/или проходили лечение в отделении иммунопатологии и аллергологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля. Продолжительность заболевания составляла от 2 до 7 лет с частотой рецидивирования 6 и более раз в год, у 9 обследованных отмечалось непрерывно рецидивирующее течение. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек (16 мужчин и 14 женщин, возраст 30 лет (24; 40)).

Получение нефракционированной лейкоцитарной суспензии. Венозную кровь (5 мл) забирали в пластиковые пробирки с гепарином (10 Ед/мл), отстаивали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. под углом  $45^\circ$ , затем в вертикальном положении 15 мин. при комнатной температуре. Верхний слой плазмы удаляли, нижний слой плазмы и лейкоцитарную пленку собирали в отдельную пробирку и доводили фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) до концентрации  $5 \times 10^6$  нейтрофилов/мл. В работе использовалась суспензия лейкоцитов с содержанием  $75 \pm 10\%$  гранулоцитов (окраска 0,1% сафранином), жизнеспособность клеток в тесте с трипановым синим была не менее 95%.

Получение чистых клеточных культур. Венозную кровь (5 мл) забирали в пластиковые пробирки с гепарином (10 Ед/мл), отстаивали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. под углом  $45^\circ$ , затем в вертикальном положении 15 мин. при комнатной температуре. Для выделения НГ использовали двойной градиент плотности фиколла-верографина, при этом плотность верхнего слоя градиента

составляла  $1,077 \text{ г/см}^3$ , нижнего –  $1,119 \text{ г/см}^3$  [6]. После удаления богатой тромбоцитами плазмы кровь разводили фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) в соотношении 1:1, наслаивали на ступенчатый градиент плотности фиколла-верографина и центрифугировали в течение 30 минут при 500 g. После центрифугирования на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов, которые переносили в центрифужную пробирку, трижды отмывали от градиента фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и доводили до концентрации  $5 \times 10^6$  нейтрофилов/мл. Лейковзвесь содержала не менее 95% нейтрофилов (окраска 0,1% сафранином), жизнеспособность клеток в тесте с трипановым синим была не менее 95%.

Оценка уровня нетоза. Интенсивность процессов нетоза оценивали по методике И.И. Долгушина [2] в собственной модификации [1]. Клеточную взвесь инкубировали в течение 150 мин. при  $37^\circ\text{C}$  без стимулятора (спонтанный уровень; NETсп) и в присутствии секреторных продуктов *S. aureus* [9] (стимулированный уровень; NETст). После инкубации клеточную суспензию центрифугировали 5 мин. при 250 g, осадок ресуспензировали, делали тонкие мазки и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Микроскопировали с использованием иммерсионного увеличения ( $\times 1000$ ), считали процентное содержание NET при просмотре 200 НГ.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica for Windows, v. 6.1 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и графическим способом. Дальнейший статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением. Результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний. Для оценки различий в двух независимых группах использовали ранговый U-критерий Манна-Уитни. Сравнение двух зависимых выборок проводилось с использованием W-критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы провели сравнение уровня нетоза НГ, полученных из лейкоцитарной суспензии, и выделенных из периферической крови на градиенте плотности фиколла-верографина, у здоровых лиц (рис. 1).

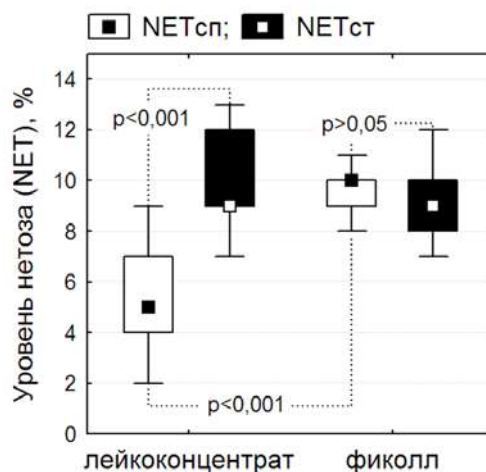


Рис. 1. NET-образующая способность нейтрофилов у здоровых лиц в зависимости от способа выделения

Анализ показателей NET-образующей способности НГ, полученных из лейкоконцентрата, выявил значимое повышение уровня стимулированного нетоза относительно спонтанного уровня образования NET (9,0% (9,0; 12,0) и 5,0% (4,0; 7,0) соответственно,  $p < 0,001$ ), тогда как при градиентном разделении лейкоцитов различий между данными показателями выявлено не было (NETсп 10,0% (9,0; 10,0) и NETст 9,0% (8,0; 10,0)). В то же время, как видно из рис. 1, спонтанный уровень нетоза клеток, выделенных в градиенте плотности, оказался значимо выше по сравнению с аналогичным показателем при использовании нефракционированной лейкоцитарной суспензии ( $p < 0,001$ ), тогда как при сравнении значений стимулированного нетоза (NETст) различий обнаружено не было.

На следующем этапе работы мы изучили NET-образующую способность НГ у пациентов с ХРФ. Полученные данные представлены на рис. 2.

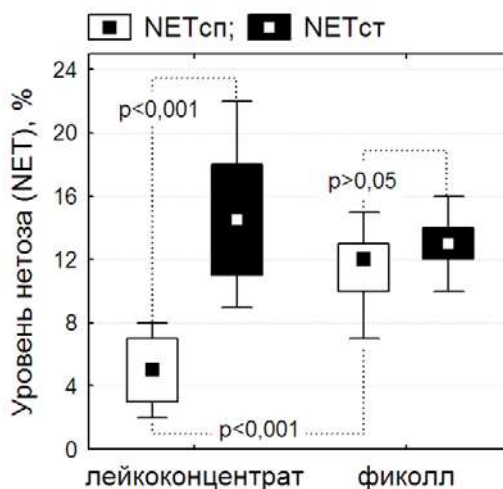


Рис. 2. NET-образующая способность нейтрофилов у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом в зависимости от способа выделения

Как и у здоровых лиц, у пациентов с ХРФ, сравнительный анализ нетоза клеток, полученных из лейкоконцентрата, выявил значимое повышение стимулированного уровня относительно спонтанного (14,5% (11,0; 18,0) и 5,0% (3,0; 7,0) соответственно,  $p < 0,001$ ). Уровень спонтанного нетоза НГ, выделенных путем градиентного центрифугирования, не отличался от значений нетоза при стимуляции (12,0% (10,0; 13,0) и 13,0% (12,0; 14,0) соответственно), и при этом был значимо выше показателя NETsp клеток, полученных из нефракционированной лейкоцитарной взвеси ( $p < 0,001$ ).

Проведенные исследования выявили повышенный уровень спонтанного нетоза НГ, выделенных на градиенте плотности фиколла-верографина в сравнении с аналогичным показателем нетоза НГ, полученных из нефракционированной лейкоцитарной суспензии. Данная особенность была характерна как для здоровых лиц, так и для пациентов с ХРФ. Мы полагаем, что обнаруженные нами изменения могут быть связаны с неспецифической преактивацией NET-образующей способности НГ. Так, механическое воздействие на лейкоциты при их градиентном выделении (длительное центрифугирование, многократное отмывание и ресуспендирование), может дополнительно стимулировать реактивность НГ, на что указывает ряд авторов [5, 10]. Кроме того, полисахарид фиколл является одним из факторов, индуцирующих функциональную активность НГ, в частности, спонтанную генерацию кислородзависимых факторов бактерицидности [4, 7]. Важно отметить, что следствием обнаруженной нами неспецифической преактивации НГ является отсутствие различий между уровнем спонтанного и стимулированного нетоза, следовательно, оценка резервного NET-образующего потенциала лейкоцитов при градиентном выделении становится невозможной.

В свою очередь, использование нефракционированной лейкоцитарной суспензии является наиболее физиологичным, поскольку позволяет свести к минимуму травмирование и изменение функциональных свойств клеток путем сокращения времени выделения НГ и отсутствия активирующего влияния фиколла, что также существенно снижает трудоемкость исследования и не требует расхода дорогостоящих реактивов. Дополнительным преимуществом является возможность оценки NET-образующей способности НГ с учетом межклеточной регуляции, поскольку используется смешанная суспензия лейкоцитов, содержащая гранулоциты, агранулоциты, а также тромбоциты, образующие единую взаимосвязанную систему [8]. Кроме того, при получении НГ путем дифференциального центрифугирования в двойном градиенте плотности не учитывается субпопуляция низкоплотных нейтрофилов (low-density neutrophils), которая выделяется в одной фракции с мононуклеарными лейкоцитами [8]. Принимая во внимание то, что именно субпопуляция низкоплотных нейтрофилов обладает наиболее выраженной способностью к нетозу [3], использование нефракционированной смешанной суспензии лейкоцитов является наиболее целесообразным.

## Выводы

1. Выявлен более высокий уровень спонтанного нетоза нейтрофилов, выделенных путем градиентного центрифугирования, относительно аналогичных показателей нетоза нейтрофилов, полученных из нефракционированной лейкоцитарной суспензии.
2. Уровень спонтанного нетоза нейтрофилов, выделенных на градиенте плотности фиколла-верографина, не отличался от уровня стимулированного нетоза.
3. Для изучения показателей нетоза *in vitro* рекомендуется использование нефракционированной лейкоцитарной суспензии, полученной путем отстаивания и стандартизированной по количеству нейтрофилов ( $5 \times 10^6$  клеток/мл).

## Литература (references)

1. Гусакова Н.В., Ярец Ю.И., Гомоляко А.В. NET: охота продолжается // Наука и инновации. – 2017. – №4. – С. 68-72. [Husakova N.V., Yarets Y.I., Gomolyako A.V. *Nauka i innovacii*. Science and Innovation. – 2017. – N3. – P. 64-69. (in Russian)]
2. Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Савочкина А.Ю. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите // Вестник РАМН. – 2010. – №4. – С. 26-30. [Dolgushin I.I., Shishkova Y.S., Savochkina A.Y. *Vestnik RAMN*. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2010. – N4. – P. 26-30. (in Russian)]
3. Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity // Seminars in Immunopathology. – 2013. – V.35, N4. – P. 455-463.
4. Maqbool M., Vidyadaran S., George E., Ramasamy R. Optimisation of laboratory procedures for isolating human peripheral blood derived neutrophils // The Medical Journal of Malaysia. – 2011. – V.66, N4. – P. 296-299.
5. Mosca T., Forte W.C. Comparative efficiency and impact on the activity of blood neutrophils isolated by percoll, ficoll and spontaneous sedimentation methods // Immunological Investigations. – 2016. – V.45, N1. – P. 29-37.
6. Quinn M.T., DeLeo F.R., Bokoch, G.M. Neutrophil Methods and Protocols. – New Jersey: Humana Press, 2007. – 551 p.
7. Rebecchi M., Ferreira N.N., Julian Y., Campa A. Oxidative metabolism and release of myeloperoxidase from polymorphonuclear leukocytes obtained from blood sedimentation in a Ficoll-Hypaque gradient // Cell Biochemistry and Function. – 2000. – V.18, N2. – P. 127-132.
8. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system // Blood. – 2014. – V.124, N5. – P. 710-719.
9. Veldkamp K.E., Heezius H.C., Verhoef J. et al. Modulation of neutrophil chemokine receptors by Staphylococcus aureus supernate // Infection and Immunity. – 2000. – V.68, N10. – P. 5908-5913.
10. Vuorte J., Jansson S.E., Repo H. Evaluation of red blood cell lysing solutions in the study of neutrophil oxidative burst by the DCFH assay // Cytometry. – 2001. – V.43, N4. – P. 290-296.
11. Zhou L., Somasundaram R., Nederhof R.F. et al. Impact of human granulocyte and monocyte isolation procedures on functional studies // Clinical and Vaccine Immunology. – 2012. – V.19, N7. – P. 1065-1074.

## Информация об авторах

Гусакова Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь. E-mail: gusanata@gmail.com

Гомоляко Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, судебно-медицинский эксперт Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: hamaliaka@gmail.com

Железко Вероника Владимировна – аспирант очной формы кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь. E-mail: veronikazhelezko@mail.ru

УДК 611.08

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ТОТАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА ЛИЦ КОНЦА XX - НАЧАЛА XXI ВЕКА РАЗЛИЧНЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

© Сафоненкова Е.В.

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

### Резюме

**Цель.** Оценить возрастную динамику ростовых процессов тотальных размеров тела и выявить феномен «децелерации» у детей, подростков и юношей конца XX - начала XXI в.

**Методика.** соматометрия, метрическое соматотипирование, оценка варианта биологического развития (ВБР) (Р.Н. Дорохов, 1975).

**Результаты.** Оценка соматической изменчивости на изучаемом отрезке онтогенеза обследуемых мужского и женского пола конца XX - начала XXI в. показала высокую индивидуализацию ростовых процессов. У детей первого периода детства 2006-2012 гг. обследования наблюдается тенденция к снижению росто-весовых показателей, т.е. отмечаются предпосылки к проявлению феномена «децелерации», однако достоверных различий вывить не удалось. В период второго детства, подростковом и юношеском возрасте обследуемые 70-х годов достоверно уступают в показателях длины и массы тела лицам конца XX - начала XXI в.

**Заключение.** Анализ возрастной динамики усредненных значений ростовых процессов тотальных размеров тела обследуемых Смоленской и Витебской областей, а также распределение их по соматическим типам и вариантам биологического развития, свидетельствует о продолжающейся эпохальной и внутригрупповой тенденции к акселерации развития современных детей, подростков и юношей.

**Ключевые слова:** длина тела, масса тела, децелерация, акселерация, соматический тип, вариант биологического развития

## AGE DYNAMICS OF TOTAL BODY SIZE OF PERSONS OF THE END OF XX - BEGINNING OF XXI CENTURY OF DIFFERENT SOMATIC TYPES AND VARIANTS OF BIOLOGICAL DEVELOPMENT Safonenkova E.V.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, 23, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to assess the age dynamics of growth processes of total body size and identify the phenomenon of "deceleration" in children, adolescents and young people of the late XX - early XXI century.

**Methods:** somatometry, metric somatotyping, evaluation of a variant of biological development (FBG) (R.N. Dorokhov, 1975).

**Results.** Assessment of somatic variability in the studied ontogenesis segment of the male and female subjects of the late XX - early XXI century. showed high individualization of growth processes. In children of the first period of childhood 2006-2012 the survey shows a tendency to decrease in weight and weight indicators, i.e. the prerequisites for the manifestation of the "deceleration" phenomenon are noted, however, no significant differences were found. In the period of the second childhood, adolescence and youth, those surveyed in the 70s were significantly inferior in terms of length and body weight to people in the late XX - early XXI century.

**Conclusions.** An analysis of the age dynamics of the averaged values of the growth processes of the total body size of the examined persons in Smolensk and Vitebsk regions, as well as their distribution by somatic types and variants of biological development, indicates a continuing epochal and intragroup tendency to accelerate the development of modern children, adolescents and boys.

**Keywords:** body length, body mass, deceleration, acceleration, somatic type, biological development variant

## Введение

В последние двадцать лет прошлого столетия развернулись серьезные исследования по изучению роста и развития детей и подростков в связи с явлением акселерации [10]. Были пересмотрены стандарты ростовых норм начала XX в. В начале XXI в. появились работы о децелерации (дезакселерации), т.е. угасании как внутригрупповой акселерации, так и эпохального явления в целом. Отмечено, что у детей происходит снижение величин длины тела, возраста начала полового созревания, характеристик двигательной активности [4]. В связи с различными темпами роста и развития ребенка изменяются пропорции телосложения, соотношения жировой и мышечной масс тела, сдвигаются сроки (возраст) биологической зрелости [9, 11].

Следовательно, проблема глубокого изучения возрастной динамики ростовых процессов, их морфологических признаков, биологической зрелости человеческого организма вновь стала одной из важнейших в современной антропологической [6] и спортивной науке.

Причиной являются возрастающие потребности специалистов в области педагогики, физиологии, спортивной морфологии, адаптивной физической культуры, связанные с необходимостью учета параметров индивидуального развития организма при формировании спортивной техники, оценке гармоничности развития силы мышц в сочетании с индивидуальным соматическим типом и вариантом биологического развития, разработке инвентаря и оборудования, эффективного восстановления при повреждениях опорно-двигательного аппарата и протезировании конечностей.

Цель исследования – оценить возрастную динамику ростовых процессов тотальных размеров тела и проявление феномена «децелерации» у детей, подростков и юношей конца XX начала XXI в.

## Методика

В процессе выполнения научно-исследовательской работы использовались следующие методы: ретроспективный анализ и обобщение данных научно-методической литературы, соматометрия, метрическое соматотипирование (Р.Н. Дорохов), оценка варианта биологического развития (ВБР) была выполнена по методу Р.Н. Дорохова и соавт. [5, 6].

Соматометрические исследования проводились с использованием стандартного оборудования: антропометров (антропометр Мартина), ростометров и весов (TANITA BC-601). Сбор и обработка антропометрического материала осуществляли в соответствии с общепринятыми правилами [4, 7].

Метрическая методика соматотипирования Р.Н. Дорохова разработана специально для оценки соматического типа детей, подростков и юношей при массовых обследованиях, прогностическом и констатирующем спортивном отборе [6, 7]. Методика лишена субъективизма, достаточно проверена в диссертационных исследованиях, дала положительные результаты при здоровьепределяющих, здоровьесформирующих и здоровьесберегающих методах работы с детьми и подростками [9, 12, 13].

Для определения соматического типа необходимо произвести измерения изучаемого показателя, найти его среднее значение ( $M$ ) и стандартное квадратическое отклонение ( $\sigma$ ); подставить полученные величины в формулы и найти расчетные коэффициенты  $C$  и  $D$ :

$$C = M - 5\sigma$$

где  $C$  – коэффициент, рассчитанный эмпирическим путем,  $M$  – среднее значение изучаемого признака,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение изучаемого признака.

$$D = 10\sigma$$

где  $D$  – коэффициент, рассчитанный эмпирическим путем,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение изучаемого признака.

Определение соматического типа производится по следующей формуле:

$$A = (B - C)/D$$

где  $A$  – искомая величина,  $B$  – индивидуальное значение изучаемого признака,  $C$  и  $D$  коэффициенты, рассчитанные эмпирическим путем.

Цифровые результаты, характеризующие соматические типы заносили в треугольник соматотипирования.

Оценка варианта биологического развития осуществляется с использованием методики, предложенной Р.Н. Дороховым и В.Г. Петрухиным (1987) [6, 7]:

$$\text{ВБР} = \left( \frac{\text{МТ} / [(\text{ОПв} \times 0,5 \text{ДВК}) + (\text{ОБв} \times 0,5 \text{ДНК})]}{\text{ДТ} / [(\text{Оплеч} + \text{Отаза}) \times 0,5 \text{Дтул}]} \right) - \text{С} / \text{D}$$

где МТ – масса тела, ОПВ – окружность плеча верхняя, ДВК – длина верхней конечности, ОБВ – окружность бедра верхнего, ДНК – длина нижней конечности, ДТ – длина тела, Оплеч – обхват плеч, Отаза – обхват таза, Дтул. – длина туловища; С и D – коэффициенты, рассчитанные эмпирическим путем.

На основании величины измерения этого индекса были выделены группы детей с укороченным ВБР «А» – 0,569 – 0,800 усл. ед., обычным (банальным) ВБР «В» – 0,433 – 0,568 усл. ед. и растянутым ВБР «С» – 0,200 – 0,432 усл. ед.

В исследованиях приняли участие 1031 человек. Из них дети от 4 до 7 лет – 133 человека (ДДУ г. Ярцево и г. Смоленска), школьники от 7 до 17 лет – 746 человек (МБОУ ЯСОШ №10 г. Ярцево), абитуриенты и студенты ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» от 17 до 20 лет – 152 человека. Все обследования проводились с помощью медицинских работников. С сентября 2006 по май 2012 г. (6 лет), не менее 2-х раз в год, осуществлялись продольные и поперечные соматометрические измерения тела. Для чистоты эксперимента в исследовании приняли участие только лица русской и белорусской национальности, коренных жителей Смоленской и Витебской областей первой и второй групп здоровья.

При обработке цифрового материала и оценке взаимосвязей между исследуемыми показателями использовались современные методы математической статистики, необходимые для определения надежности и достоверности полученных результатов, с применением компьютерных программ STATISTIKA 6,0, «Somatodiagnostica\_1.07», «Word» и «Excel». Рассчитывались следующие показатели: средняя статистическая величина (М), стандартное (квадратическое) отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации (CV), интенсивность роста (ИР в %), среднегодовой прирост (в абсолютных величинах), оценивалась биологическая зрелость (БЗ) и коэффициент корреляции (r).

## Результаты исследования и их обсуждение

Общие закономерности роста длины тела. Результаты соматометрического исследования, характеризующие ростовые процессы длины тела (ДТ), показали, что между средней длиной тела лиц, обследуемых в 1968-1979 гг. прошлого столетия и в 2006-2012 гг. имеются различия не только в абсолютных значениях ДТ, но и в периодах интенсивного ее прироста. Современные данные демонстрируют раннее вступление в период увеличения длины тела как у лиц мужского, так и женского пола. Дети 70-х годов прошлого столетия в период второго детства и в юношеском возрасте уступали по показателям длины тела обследуемым конца XX - начала XXI в. (рис. 1). Окончательных значений изучаемого признака лица мужского пола 2006-2012 годов обследования достигают к 18 годам, лица женского пола – на год раньше.

Среднегодовой прирост длины тела свидетельствует о его неравномерном уменьшении от 4 до 20 лет. Отмечаются периоды минимального – 1-1,6 см в год (в 20 лет) и максимального – 8,8-9 см в год (7-8 лет) его увеличения. Среднегодовые показатели прироста у лиц мужского пола составили 4,9 см, у лиц женского пола – 4,3 см.

Активное увеличение показателей интенсивности роста длины тела у лиц обоего пола конца XX - начала XXI в. отмечено в интервалах 5-9 и 12-14 лет, что на 1 год позже, чем у обследуемых 70-х годов XX в. Это может свидетельствовать о смещении динамики интенсивности роста показателей длины тела обследуемых на более поздний срок.

Размах величины коэффициентов вариации характеризует различия в степени зрелости организма обследуемых. Выявлено, что у лиц женского пола он имеет меньшее рассеивание, чем у лиц мужского пола. Подтверждается правило, что организм женщин более консервативен в своем развитии [11].

Длина тела у лиц различных соматических типов. Приведенные результаты изменений длины тела в возрастном аспекте характеризуют динамику роста в целом. Наиболее информативно проследить неоднородность изучаемого признака можно на примере анализа длины тела у лиц различных соматических типов.



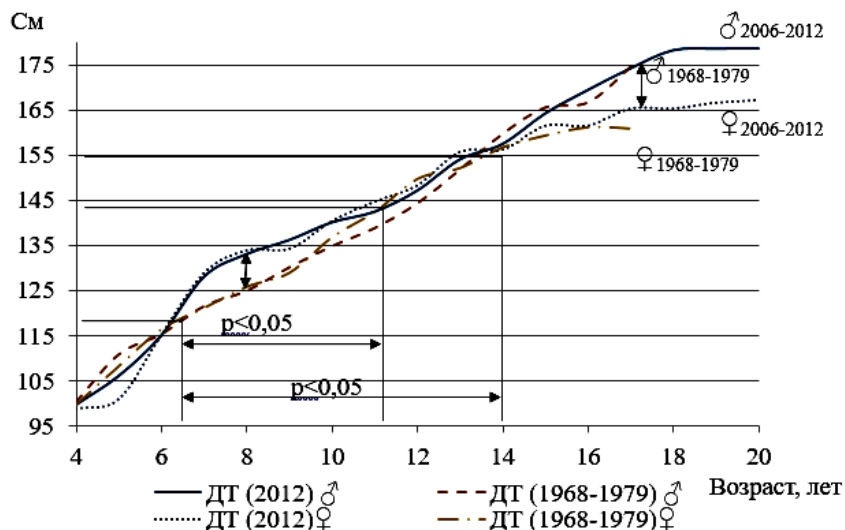


Рис. 1. Онтогенетические изменения абсолютных значений длины тела лиц мужского (♂) и женского (♀) пола (выровненные методом скользящей средней). Поперечными стрелками показана зона достоверных различий признака ( $p < 0,05$ ), вертикальными стрелками показана зона максимальных различий, ДТ – длина тела

На рис. 2 представлен треугольник соматотипирования, разработанный проф. Р.Н. Дороховым [5, 6]. В нем выделено 5 основных и 2 переходных соматических типа [7, 13]. На изучаемом отрезке онтогенеза преобладали лица МеС типа телосложения, независимо от пола их количество составило 60-70%.

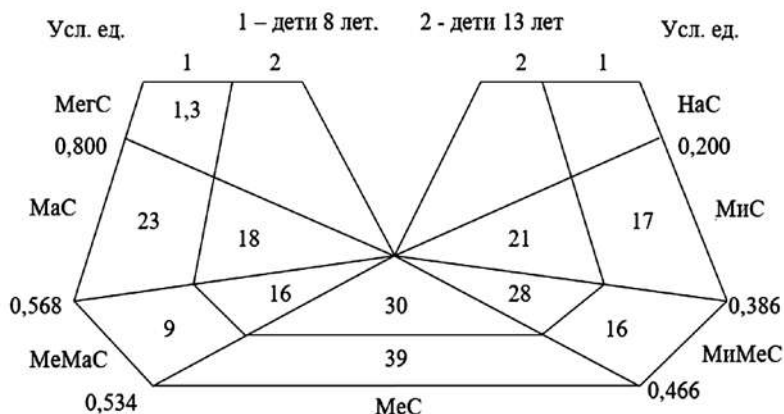


Рис. 2. Распределение детей 8 и 13 лет по показателям габаритного уровня варьирования (в усл. ед.). Основные типы телосложения: НаС – наносомный тип, МиС – микросомный тип, МеС – мезосомный тип, МаС – макросомный тип, МегС – мегалосомный тип. Переходные типы телосложения: МиМеС – микромезосомный тип, МеМаС – мезомакросомный тип. Цифрами обозначено количество обследуемых по зонам

В связи с увеличением интенсивности ростовых процессов, обследуемые МиС и МаС типов телосложения в возрасте от 6 до 8 лет по показателю длины тела могут смещаться в переходную зону дальнейшего развития изучаемого признака.

Ускорения прироста и максимальные различия по показателям длины тела у обследуемых крайних соматических типов (в количественном плане) отмечаются в возрасте 13 и 15 лет у лиц обоего пола ( $p < 0,05$ ); значения могут достигать 16 см. Достоверные различия выявляются после разделения обследованных на возрастные периоды по классификации В.В. Бунака [3] (табл. 1).

Таблица 1. Распределение длины тела обследованных по соматическим типам (в см) (периодизация В.В. Бунака, 1965)

Соматический тип	Возрастные периоды			
	Первое детство	Второе детство	Подростковый возраст	Юношеский возраст
Лица мужского пола				
МиС	106,4	133,4	151,8	168,2
МеС	111,6	139,3	162,6	174,6
МаС	114,9	145,4	171,9	179,5
Лица женского пола				
МиС	101,1	128,9	147,4	164,8
МеС	106,5	134,3	157,1	172,5
МаС	110,2	139,5	165,8	176,4

Примечание. Типы телосложения: МиС – микросомный тип, МеС – мезосомный тип, МаС – макросомный тип

Полученные результаты совпадают с мнением И.И. Шмальгаузена [14] о том, что первое детство – возраст, когда преобладают наследственные показатели, разгар наследственного контроля за общими ростовыми процессами [8].

Длина тела у лиц различных вариантов биологического развития (ВБР). Анализ ростовых процессов после разделения обследуемых по ВБР показал, что наиболее интенсивный рост длины тела имеют субъекты ВБР «А» в возрасте 10-14 лет; лица мужского пола достигают зрелости к 18 годам (М=179 см), лица женского пола – к 17 годам (М=173 см). У лиц ВБР «С» рост прекращается в 20 лет. Обследуемые ВБР «В» имеют средние показатели завершения ростовых процессов к 19-20 годам у лиц мужского (М=177 см) пола, к 16-17 годам у лиц женского пола (М=169 см).

Результаты сравнения показателей ДТ у лиц мужского и женского пола 2006-2012 гг. с данными 1968-1979 гг. обследования (табл. 2) выявили несовпадение с представленными в литературных источниках сведениями о «децелерации».

Таблица 2. Онтогенетические изменения длины тела у лиц мужского и женского пола различных вариантов биологического развития (в см) (периодизация В.В. Бунака, 1965)

Пол	Лица мужского пола				Лица женского пола			
	Возрастные периоды	I	II	III	IV	I	II	III
Данные 2006-2012 гг.								
ВБР "А"	124,7	145,2	165,9	175,7	137	140,4	160,6	166,2
ВБР "В"	123,7	142,2	158,1	175,5	136,5	137,8	157,1	165,8
ВБР "С"	122,4	137,9	154,6	172,3	125,8	135,3	150,9	163,5
Данные 1968-1979 гг.								
ВБР "А"	120	136,6	166,25	170	124	136,5	153,5	155
ВБР "В"	119	131	155,5	169,75	119	130,75	150,75	161,6
ВБР "С"	115	124,8	146,25	171,5	115	126,25	143	161,4

Примечание: I – первое детство, II – второе детство, III – подростковый возраст, IV – юношеский возраст, ВБР – вариант биологического развития

Это согласуется с мнением Г. Гримма и П.Н. Башкирова о том, что судить по одному показателю о глобальном явлении – «акселерация» развития, весьма смело [7, 12].

По всей вероятности, длина тела без учета ВБР не может быть ведущим типологическим признаком. Одну и ту же длину тела могут иметь лица различных вариантов развития. Следовательно, при первичном отборе и ориентации детей в виды спорта необходимо учитывать вариант биологического развития и конкретный соматический тип, что дает возможность прогнозировать дальнейшее развитие индивида. Возникает предположение, что лица укороченного ВБР в более ранние сроки могут достичь успехов в спортивной деятельности и «угаснуть», тогда как субъекты растянутого варианта развития придут на смену первым и будут являться «долгожителями» в спорте.

Общие закономерности роста массы тела. Масса тела (МТ) – довольно лабильный показатель, зависящий от эндо- и экзогенных факторов, национальности и региона проживания [2]. Масса тела изменяется с возрастом неравномерно, имеются периоды замедленного и ускоренного ее увеличения.

Детальный анализ возрастных изменений массы тела обследуемых конца XX - начала XXI в. показал, что от 4 до 6,5 лет у лиц мужского пола и от 4 до 7 лет у лиц женского пола изучаемый признак несколько уступает значениям обследуемых 70-х годов XX в. ( $p \leq 0,05$ ). Увеличение массы тела в среднем протекает со скоростью до 3,5-4 кг в год (рис. 3). После 16-летнего возраста у лиц обоего пола увеличение массы тела имеет высокую вариативность, что связано с изменяющимися двигательными нагрузками и режимом питания, а также прочими социально-экономическими факторами.

Корреляционный анализ показал, что увеличение CV (%) связано с двигательной активностью. Лица, посещающие спортивные школы, замедляют прирост МТ. Лица женского пола с обычным школьным режимом увеличивают приросты МТ (в частности ее жирового компонента), что приводит к увеличению значений CV (%).

Высокая интенсивность роста (ИР) МТ у лиц обоего пола 2006-2012 гг. обследования наблюдается в период от 5 до 9 лет; после 13 лет отмечены рассогласования прироста у лиц женского пола, длящиеся до 17 лет, у лиц мужского пола выявить четкой тенденции не удалось. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у субъектов женского пола масса тела наиболее активно увеличивается в период подготовки организма к пику эндокринной перестройки.

По данным 1968-1979 гг. первый скачок роста массы тела отмечается в период от 4 до 7 лет, второй – с 15 лет у лиц мужского пола, от 4 до 8 лет и с 12 лет у лиц женского пола соответственно.

Представленные результаты динамики интенсивности роста массы тела так же, как и показатели длины тела, свидетельствуют о ее смещении на один год у лиц обоего пола в сторону уменьшения.

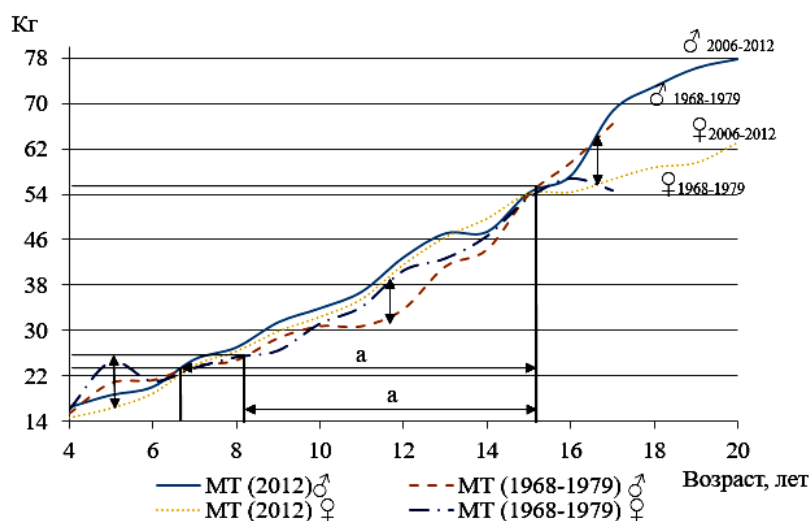


Рис. 3. Онтогенетические изменения абсолютных значений массы тела лиц мужского (♂) и женского (♀) пола (выровненные методом скользящей средней); а – зона достоверных различий признака ( $p < 0,05$ ); вертикальными стрелками показана зона максимальных различий признака, МТ – масса тела

Параллельно увеличивается значение коэффициента вариации у обследованных, т.е. встречаются лица как с малой, так и с большей массой тела. Это лица, в основном, с разным ВБР и СТ. У мальчиков увеличение коэффициента вариации наблюдается в возрасте 12,5-16 лет, у девочек – 7-12,5 лет, т.е. происходит более ранняя дифференцировка обследуемых на ВБР.

Отмечено, что масса тела имеет большую вариативность прироста, чем длина тела. Следует согласиться с мнением С.М. Громбаха, что увеличение ДТ в большей мере связано с делением клеток и увеличением их числа, а прибавка веса связана с дифференцировкой клеток и совершенствованием их функций. Об этом же говорит и И.А. Аршавский [1, 6].

Рост массы тела у лиц различных соматических типов. Среднегодовой прирост массы тела в период с 4 до 20 лет составил у лиц мужского пола МиС типа 2,83 кг (28,1%) и 6,2 кг (22,8%) у МаС типов, у лиц женского пола аналогичных СТ – 2,76 кг (24,9%) и 5,2 кг (20,3%) от матурантной зрелости, соответственно (рис. 4).

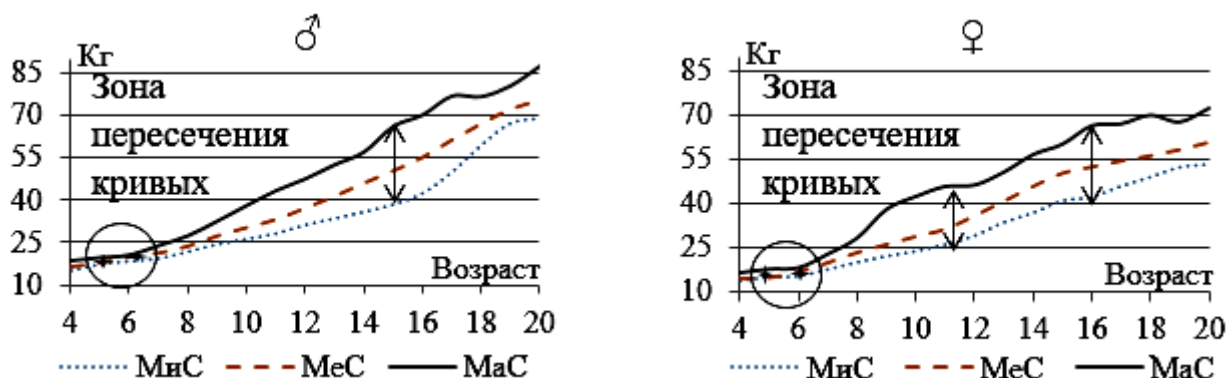


Рис. 4. Выраженность массы тела у лиц мужского и женского пола различных соматических типов  
Примечание: вертикальными стрелками показана зона максимальных различий. Типы телосложения: МиС – микросомный тип, МеС – мезосомный тип, МаС – макросомный тип

Распределение массы тела по соматическим типам в большей мере связано с внешними средовыми факторами по сравнению с длиной тела. У лиц мужского и женского пола в указанные возрастные периоды на микро- и макросомные типы приходится, в среднем, по 15%, при этом увеличивается процент лиц, входящих в зону переходного дальнейшего развития. Зона переходных различий по массе тела у лиц мужского и женского пола постепенно сужается по мере завершения полового созревания.

Масса тела у лиц различных вариантов биологического развития (ВБР). По данным О.М. Бубненко [2] «общий фактор» зрелости организма тесно связан с массой тела.

У обследованных лиц ВБР «С» развитие оканчивается в 20 лет. У лиц ВБР «А» развитие завершается к 16-17 годам. Промежуточное положение занимают субъекты ВБР «В», у которых прекращение роста массы тела приходится на возраст 19 лет (табл. 3).

Таблица 3. Онтогенетические изменения массы тела (в кг) у лиц мужского и женского пола различных вариантов биологического развития (в кг) (периодизация В.В. Бунака, 1965)

Пол	Лица мужского пола				Лица женского пола			
	Возрастные периоды	I	II	III	IV	I	II	III
Данные 1968-1979 гг.								
ВБР "С"	22,2	29,4	40,2	51,1	23,6	26,4	36,7	49,2
ВБР "В"	21,5	41	50	67	27,5	35,2	48,4	56,4
ВБР "А"	23	42,6	61,4	73,5	30	39,2	51,5	61,6
Данные 2006-2012 гг.								
ВБР "С"	24,4	31,6	44	53,8	25,4	27,4	38,98	51,87
ВБР "В"	24,5	40,5	50,7	70,6	30	37,5	50,59	58,76
ВБР "А"	25	44,9	62,8	74,5	32	40,3	53,4	64,96

Примечание: I – первое детство, II – второе детство; III – подростковый возраст; IV – юношеский возраст. ВБР – вариант биологического развития

Результаты сравнения онтогенетических изменений длины (табл. 2) и массы тела (табл. 3) у лиц различных ВБР близки к достоверности различий, но не переступают ее.

Биологическая зрелость значений длины тела у мальчиков в 7 лет составляет 70,7%, у девочек – 75,3%, показателей массы тела – 32 и 37,9%, соответственно. В 12 лет биологическая зрелость ДТ у лиц мужского пола достигает 82,3% величины матурантной зрелости, у лиц женского пола – 88,7%, МТ – 55,1 и 66,1%, соответственно.

Наш материал согласуется с мнением П.Н. Башкирова о том, что возрастные изменения длины и массы тела в абсолютных величинах у лиц мужского и женского пола малоинформативны при оценке истинной биологической зрелости [6].

## Заключение

Результаты исследований оценки соматической изменчивости на изучаемом отрезке онтогенеза обследуемых мужского и женского пола конца XX - начала XXI в. показали высокую индивидуализацию ростовых процессов, но незначительную межвозрастную изменчивость.

Выявлено, что у детей первого периода детства 2006-2012 гг. обследования наблюдается тенденция к снижению росто-весовых показателей, т.е. отмечаются предпосылки к проявлению феномена «децелерации», однако достоверных различий выявить не удалось. В период второго детства, подростковом и юношеском возрасте обследуемые 70-х годов достоверно уступают в показателях длины и массы тела лицам конца XX - начала XXI в.

Следовательно, оценка возрастной динамики усредненных значений ростовых процессов тотальных размеров тела обследуемых Смоленской и Витебской областей, а также распределение их по соматическим типам и вариантам биологического развития, свидетельствует о продолжающейся эпохальной и внутригрупповой тенденции к акселерации развития современных детей, подростков и юношей.

## Литература (references)

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М., 1982. – С. 64. [Arshavskij I.A. *Fiziologicheskie mehanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitija*. Physiological mechanisms and regularities of individual development. – Moscow, 1982. – P. 64. (in Russian)]
2. Бубненкова О.М. Нетрадиционный педагогический подход к физическому воспитанию девочек 5-10 лет с ожирением: Автореф. дис... канд. пед. наук. – Смоленск, 2007. – 21 с. [Bubnenkova O.M. *Netradicionnyj pedagogicheskij podhod k fizicheskomu vospitaniju devochek 5-10 let s ozhireniem (kand. dis.)*. Non-traditional pedagogical approach to physical education of girls 5-10 years old with obesity (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2007. – 21 p. (in Russian)]
3. Бунак В.В., Чурилова Т.М., Леденева Ю.Е. и др. Индивидуальное развитие человека // Дифференцированная и возрастная психофизиология. – Северный Кавказ, 2004. – 220 с. [Bunak V.V., Churilova T.M., Ledeneva Ju.E. i dr. *Differencirovannaja i vozrastnaja psihofiziologija*. Differentiated and age-related psychophysiology. – North Caucasus, 2004. – 220 p. (in Russian)]
4. Губа В.П., Шестаков М.П., Бубнов Н.Б. и др. Измерения и вычисления в спортивно-педагогической практике. 2-е изд. – М: Физкультура и Спорт, 2006. – 220 с. [Guba V.P., Shestakov M.P., Bubnov N.B. i dr. *Izmerenija i vychislenija v sportivno-pedagogicheskoj praktike. 2-e izd.* Measurements and calculations in sports and pedagogical practice. 2<sup>nd</sup> ed. – Moscow: physical Education and Sport, 2006. – 220 p. (in Russian)]
5. Дорохов Р.Н. Исследования по спортивной морфологии // Адаптация, физическая культура и спорт : сборник научных трудов. – Смоленск, 1987. – С. 3-6. [Dorohov R.N. *Adaptacija, fizicheskaja kul'tura i sport: sbornik nauchnyh trudov*. Adaptation, physical culture and sports: a collection of scientific papers. – Smolensk, 1987. – P. 3-6. (in Russian)]
6. Дорохов Р.Н., Сафоненкова Е.В., Бубненкова О.М. Рост и развитие детей и подростков. – Смоленск, – 2014. – 216 с. [Dorohov R.N., Safonenkova E.V., Bubnenkova O.M. *Rost i razvitie detej i podrostkov*. Growth and development of children and adolescents. – Smolensk, – 2014. – 216 p. (in Russian)]
7. Дорохов Р.Н. Основы соматодиагностики детей и подростков. – Смоленск, 2017. – 103 с. [Dorohov R.N. *Osnovy somatodagnostiki detej i podrostkov*. The basics of somatogenetic children and adolescents. – Smolensk, 2017. – 103 p. (in Russian)]
8. Зенкевич П.И. Урысон А.М., Алмазова Н.Я. и др. Морфологическая характеристика детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы антропологии. 1977. – Вып.54. – С. 54-83. [Zenkevich P.I. Uryson A.M., Almazova N.Ja. i dr. *Voprosy antropologii*. Questions of anthropology. 1977. – Iss.54. – P. 54-83. (in Russian)]
9. Королева Л.В. Педагогический аспект соматотипирования у школьников // Международный научный теоретико-практический альманах. – Смоленск, 2015. – Т.1, Кн.3. – С. 137-140. [Koroleva L.V. *Mezhdunarodnyj nauchnyj teoretiko-prakticheskij al'manah*. International scientific theoretical and practical almanac. – Smolensk, 2015. – V.1, Book 3. – P. 137-140. (in Russian)]
10. Никитюк Б.А. Интеграция знаний в науках о человеке. – М.: СпортАкадемПресс, 2000. – 440 с. [Nikitjuk B.A. *Integracija znanij v naukah o cheloveke*. Integration of knowledge in the human Sciences. – Moscow: Sportakadempress, 2000. – 440 p. (in Russian)]
11. Прусов П.К. Новый индекс определения массо-ростового соотношения у мальчиков-подростков // Педиатрия, 2000. – N2. – С. 26-29. [Prusov P.K. *Pediatrija*. Pediatrics, 2000. – N2. – P. 26-29. (in Russian)]
12. Сафоненкова Е.В. Онтогенетические изменения соматометрических показателей лиц конца XX начала XXI века // Дети, спорт, здоровье (Выпуск 10): Межрегиональный сборник научных трудов по

- проблемам интегративной и спортивной антропологии // под общей редакцией д.м.н., профессора Р.Н. Дорохова. – Смоленск. – 2014. – С. 143-148. [Safonenkova E.V. *Deti, sport, zdorov'e (Vypusk 10): Mezhrregional'nyj sbornik nauchnyh trudov po problemam integrativnoj i sportivnoj antropologii*. Children, sport, health (Issue 10): interregional collection of scientific works on the problems of integrative and sports anthropology. – Smolensk. – 2014. – P. 143-148. (in Russian)]
13. Сулимов А.А., Дорохов Р.Н., Дарданова Н.А. Метрическая характеристика детей 5-8 лет различных соматических типов // Дети, спорт, здоровье (Выпуск 7): Межрегиональный сборник научных трудов по проблемам интегративной и спортивной антропологии // под общей редакцией д.м.н., профессора Р.Н. Дорохова. – Смоленск. – 2011. – С. 102-108. [Sulimov A.A., Dorokhov R.N. Dardanova N.A. *Deti, sport, zdorov'e (Vypusk 7): Mezhrregional'nyj sbornik nauchnyh trudov po problemam integrativnoj i sportivnoj antropologii*. Children, sport, health (Issue 7): interregional collection of scientific works on the problems of integrative and sports anthropology. – Smolensk. – 2011. – P. 102-108. (in Russian)]
14. Шмальгаузен И.И. Рост и дифференцировка. – Киев: Наукова думка, 1984. – Т.1. – 176 с. [Shmal'gauzen I.I. *Rost i differencirovka*. Growth and differentiation. – Kiev: Naukova Dumka, 1984. – V.1. – 176 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Сафоненкова Елена Викторовна – кандидат биологических наук, преподаватель кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: elenka.safonenkova@mail.ru

УДК 519.253

## МЕТОДИКА ОПИСАТЕЛЬНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НОМИНАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ В ВЫБОРКАХ МАЛОГО ОБЪЕМА, ПОЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Цель теоретического исследования заключалась в разработке методики описательного статистического анализа номинальных признаков, т.е. признаков, измеренных в номинальной шкале. Методика разрабатывалась для анализа результатов экспериментальных фармакологических исследований, которые обычно по объективным причинам представлены выборочными совокупностями (выборками) малого объема с числом единиц наблюдений не более 30. Методика представляет собой алгоритм вычислительных действий, который позволит обеспечить проведение статистического анализа номинальных признаков, используемых для описания фармакологических эффектов.

**Методика.** Проведен обзорный анализ публикаций по фармакологии, в которых для получения новых знаний и обоснования результатов исследований использовались статистические методы анализа экспериментальных данных. В результате обзора выявлены основные, наиболее часто встречающиеся исследовательские задачи, требующие статистического анализа признаков, измеренных в номинальной шкале. Проведена систематизация вычислительных операций, необходимых для проведения статистического анализа номинальных признаков в типичных исследовательских задачах. На основе систематизированных вычислительных операций разработана методика (алгоритм статистического анализа) номинальных признаков, которая позволит обеспечить количественное обоснование индуктивных выводов в научных исследованиях и положений, выносимых на защиту в диссертационных работах по фармакологической тематике.

**Результаты.** Разработана и обоснована методика для проведения описательного статистического анализа номинальных признаков в фармакологических исследованиях. Методика ориентирована на анализ выборок малого объема в типичных, наиболее часто встречающихся исследовательских задачах. Для реализации методики предложены способы автоматизации вычислений с использованием табличного процессора Excel.

**Заключение.** В результате обзорного анализа публикаций по фармакологии проведена систематизация вычислительных операций, необходимых для проведения описательного статистического анализа номинальных признаков в типичных исследовательских задачах. На основе систематизированных вычислительных операций разработана методика (алгоритм статистического анализа) номинальных признаков. Показан практический пример автоматизации входящих в методику вычислений с использованием современных информационных технологий. Методика может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

**Ключевые слова:** выборочный метод, номинальные признаки, описательный статистический анализ, интервальные оценки, проверка статистических гипотез

## METHODOLOGY OF DESCRIPTIVE STATISTICAL ANALYSIS OF THE NOMINAL CHARACTERISTICS IN THE SMALL SAMPLE SIZES OBTAINED AS A RESULTS OF PHARMACOLOGICAL STUDIES

Lyamets L.L., Evseev A.V.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the theoretical study was to develop a method of descriptive statistical analysis of nominal characteristics, i.e. features measured in the nominal scale. The technique was developed to

analyze the results of experimental pharmacological studies, which are usually for objective reasons represented by sample sets (samples) of small volume with the number of units of observations not more than 30. The technique is an algorithm of computational actions, which will provide a statistical analysis of the nominal characteristics used to describe the pharmacological effects.

**Method.** A review analysis of publications on pharmacology, in which statistical methods of analysis of experimental data were used to obtain new knowledge and substantiate the results of studies, was carried out. The review identified the main, most common research tasks that require statistical analysis of features measured in the nominal scale. The systematization of computational operations necessary for the statistical analysis of nominal characteristics in typical research problems is carried out. On the basis of the systematized computational operations the technique (algorithm of the statistical analysis) of nominal signs which will allow to provide a quantitative justification of inductive conclusions in scientific researches and the positions taken out on protection in dissertations on pharmacological subjects is developed.

**Results.** The technique for descriptive statistical analysis of nominal characteristics in pharmacological studies is developed and justified. The technique is focused on the analysis of small samples in typical, most common research problems. To implement the methodology, the methods of automation of calculations using the Excel spreadsheet are proposed.

**Conclusion.** As a result of the review analysis of publications on pharmacology, the systematization of computational operations necessary for the descriptive statistical analysis of nominal characteristics in typical research problems is carried out. On the basis of systematic computational operations the technique (algorithm of statistical analysis) of nominal characteristics is developed. The practical example of automation of the calculations entering into a technique with use of modern information technologies is shown. The technique can be of practical interest for scientists who carry out research in the field of pharmacology and use in their work statistical methods of analysis of experimental data.

*Keywords:* sampling method, nominal characteristics, descriptive statistical analysis, interval estimates, statistical hypothesis testing

## Введение

В настоящее время в доступных литературных источниках по статистическому анализу экспериментальных данных определено большое количество показателей и количественных характеристик (математических конструкторов), которые могут быть использованы для описания, объяснения и прогнозирования процессов и явлений в исследуемых статистических совокупностях.

Разнообразие математических конструкторов и их семантика дает широкую возможность для разработки программ научных исследований и количественного обоснования их результатов. В связи с этим разнообразием вычислительных действий и соответствующих им математических конструкторов возникает необходимость в разработке рациональных методик статистического анализа экспериментальных данных, которые соответствуют целям и задачам конкретного научного исследования.

Первичная статистическая информация может быть получена на основе измерений с использованием номинальных шкал. Эти шкалы также называются шкалами наименований или классификационными шкалами. Номинальный тип шкал соответствует простейшему виду измерений. При этом объектам присваиваются шкальные значения – числа, которые используются лишь как «имена» или символы.

Простейшей номинальной шкалой является дихотомическая шкала. Дихотомическая шкала имеет всего две градации, которые кодируются соответствующими числовыми или (и) буквенными символами. В отношении градаций справедливы следующие утверждения. Все измеряемые единицы наблюдения, отнесенные к одной градации, эквивалентны между собой по определенному регистрируемому свойству. Единицы наблюдения, отнесенные к разным градациям, между собой не эквивалентны. Иные отношения между градациями не определены. Эти особенности номинальной дихотомической шкалы требуют применения соответствующих методов статистического анализа. Примером дихотомии при выполнении фармакологических исследований может служить обнаружение побочного действия после применения лекарственного препарата. При этом побочный эффект либо существует, либо отсутствует. Другой вариант дихотомии наблюдается, например, при проведении опытов по оценке острой токсичности химических соединений, претендующих на включение в перечень лекарственных средств [3]. В



результате измерения в дихотомической шкале отражают либо гибель опытного животного, либо его выживание после введения тестируемой дозы.

Примером дихотомии также является развитие у пациента ощущения эйфории или дисфории после введения морфиноподобных наркотических средств. Из клинических примеров дихотомию можно проиллюстрировать эффектом местных анестетиков при выполнении проводниковой анестезии – чувствительность сохраняется или исчезает, рефлекс регистрируется или отсутствует.

Кроме дихотомических шкал существуют политомические номинальные шкалы, которые имеют три и более градаций измеряемого свойства. Политомия также широко представлена в фармакологических исследованиях. В частности, при постановке экспериментов по оценке влияния веществ на сердечную деятельность могут выявляться (или не выявляться) те или иные эффекты, такие, например, как инотропное действие (изменение силы сокращения), хронотропное действие (изменение частоты сокращений), дромотропное действие (изменение распространения возбуждения по элементам проводящей системы сердца), батмотропное действие (изменение возбудимости миокарда). Следует отметить, что каждый из этих эффектов может быть как положительным, так и отрицательным, что, в свою очередь, является уже проявлением дихотомии [2, 4].

В качестве другого примера политомии может служить эксперимент по оценке спектра антибактериальной активности химиотерапевтических веществ, которые способны оказывать эффект в отношении различных видов бактерий, риккетсий, грибов, простейших. При этом вещество может либо убивать инфекционный агент, либо ограничивать его размножение, что следует рассматривать как дихотомию.

Для выявления и количественного описания индуктивных закономерностей на основе номинальных признаков, используются соответствующие методы статистического анализа и математические конструкции. Обычно статистическое исследование начинается с описательного количественного анализа.

Ниже приводится методика описательного количественного анализа номинальных признаков, которая ориентирована на исследователей, не имеющих специального математического образования, и построена на основе анализа типичных целей и задач, описанных в публикациях и литературных источниках по фармакологическим исследованиям. Предусмотренные методикой вычисления достаточно просто автоматизируются с использованием доступных информационных технологий. Вычисления и полученные на их основе математические конструкции обеспечивают количественное описание закономерностей в спланированных фармакологических исследованиях.

Таким образом, целью исследования явилась разработка методики описательного статистического анализа номинальных признаков, т.е. признаков, измеренных в номинальной шкале.

## Методика

В основе любого научного исследования лежат соответствующие целям и задачам исследования научные методы. Для практической реализации выбранного научного метода в конкретном исследовании разрабатывается методика, которая представляет собой определенную процедуру или взаимосвязанную последовательность действий.

Особенность данного исследования заключается в том, что его целью являлась разработка методики статистического анализа номинальных признаков. Очевидно, что решение задачи, направленной на достижение этой цели изначально не имеет строго определенного алгоритма и является поисковой или эвристической. Поэтому для решения исследовательской задачи, использовались эвристические правила морфологического анализа и синтеза, разработанные швейцарским астрономом Ф. Цвики в 1930-х гг. Правила предписывают упорядоченный и систематизированный обзор всех возможных вариантов решений поставленной задачи. Они позволяют реализовать идеи системного подхода для решения данной поисковой задачи и содержат общие рекомендации по организации интеллектуальных действий. Правила морфологического анализа и синтеза формулируются следующим образом: на основании анализа имеющейся информации выбирается группа основных элементов рассматриваемого объекта или системы; для каждого элемента выбирается множество альтернативных вариантов реализации; комбинируя варианты, получают множество решений, из которых синтезируется наиболее рациональное.

Для решения поставленной эвристической задачи были выделены основные морфологические единицы – этапы реализации разрабатываемой методики. На основе анализа публикаций по фармакологии и статистическому анализу данных в доступной литературе для каждого этапа было составлено несколько возможных вариантов его реализации. Затем на основе комбинирования вариантов был осуществлен синтез наиболее рационального эвристического решения, основанного на соответствующих математических конструктах. Обязательным условием для разрабатываемой методики являлась возможность автоматизировать все необходимые вычисления с использованием современных информационных технологий.

Основными этапами разрабатываемой методики (морфологическими единицами) были выбраны следующие действия: 1) описание типичности и вариации номинального признака с использованием выборочных точечных и интервальных оценок; 2) проверка гипотезы о статистической связи (сопряженности) между номинальными признаками и оценка силы статистической связи между ними; 3) вычисление мощности используемых статистических критериев.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате решения поисковой задачи на основе эвристических правил была разработана методика анализа номинальных признаков, отражающих основные и побочные фармакологические эффекты в выборочных статистических исследованиях. Корректное применение методики предполагает, что исследователем спланирована и проведена последовательность однотипных независимых испытаний (схема Бернулли), направленных на проверку каких-либо предположений опытным путем. Математический аппарат методики основан на выборочном методе статистического исследования. В основе лежат следующие положения. Объектом статистического исследования является формально определенная через множество признаков включения статистическая совокупность, которая в случае применения выборочного метода называется генеральной. Предметом исследования являются закономерности, присущие номинальным признакам, каждый из которых имеет определенное число градаций. Для количественного описания типичности проявления градаций можно использовать соответствующие этим градациям относительные частоты (вероятности)  $p_i$ . Применение выборочного метода статистического исследования основано на том, что подлежащая исследованию генеральная совокупность не может быть исследована сплошным методом, т.е. практически не может быть проведено бесконечно большое количество испытаний. Поэтому все генеральные статистические показатели, в том числе и генеральные вероятности  $p_i$ , являются величинами неизвестными. Для их оценки из генеральной совокупности на основе принципа случайного отбора формируется выборочная совокупность (выборка) ограниченного объема  $N$ . Выборочные совокупности, объем которых меньше 30 единиц наблюдения условно считаются малыми.

Методика включает в себя три основных этапа статистического анализа. Первый этап имеет своей целью вычисление выборочных точечных и интервальных оценок для вероятностей  $p_i$ , а также вычисление количественных оценок вариации исследуемых номинальных признаков. Также можно сказать, что цель первого этапа состоит в количественном описании статистических закономерностей, присущих типичности и вариации исследуемых номинальных признаков.

Для примера рассмотрим применение вычислительных операций для одного номинального признака  $A$ , имеющего  $k$  градаций. Пусть первичные экспериментальные данные получены в результате исследования выборочной совокупности объемом  $N$  единиц наблюдения. Соответственно проведено  $N$  однотипных независимых испытаний. В каждом испытании регистрируется проявившаяся градация номинального признака  $A$ . Если номинальный признак имеет  $k$  градаций, то для каждой градации  $A_i$ ,  $1 \leq i \leq k$ , вычисляются абсолютные частоты  $f_i$  ее проявления в  $N$  испытаниях. Для автоматизации вычислений можно использовать статистическую функцию СЧЕТЕСЛИ табличного процессора Microsoft Excel.

Для абсолютных частот  $f_i$  вычисляются соответствующие им эмпирические относительные частоты или эмпирические вероятности  $\bar{p}_i$ . Вычисление эмпирических вероятностей производится

по следующей формуле:  $\bar{p}_i = \frac{f_i}{N}$ ,  $1 \leq i \leq k$ .

Эмпирические вероятности  $\bar{p}_i$  являются приближенными точечными оценками соответствующих неизвестных генеральных вероятностей  $p_i$ . Так как выборка, включающая в себя случайным образом отобранные единицы наблюдения для проведения однотипных независимых испытаний, является случайным продуктом, то, следовательно, эмпирические вероятности  $\bar{p}_i$ , вычисленные на основе результатов проведенных испытаний, являются случайными величинами. Возникает необходимость оценить неизвестную величину через случайную величину. Оценить неизвестные генеральные вероятности  $p_i$  через случайные выборочные величины  $\bar{p}_i$  можно с использованием интервальных вероятностных оценок – доверительных интервалов. Формальная запись доверительного интервала имеет вид:  $P(a \leq p_i \leq b) = \gamma$ , где  $\gamma$  – доверительная вероятность,  $a_i$  и  $b_i$  – границы доверительного интервала. По сути, доверительный интервал считается определенным, если для заданной вероятности  $\gamma$  вычислены границы доверительного интервала. В приведенной формальной записи символ  $P$  означает вероятность события, записанного в скобках в виде двойного неравенства. В данной методике для расчета границ доверительного интервала использован метод, основанный на биномиальном распределении [1]. Для вычисления границ доверительного интервала сначала необходимо задать доверительную вероятность  $\gamma$  и, следовательно, определить уровень значимости  $\alpha = 1 - \gamma$ . Для медико-биологических исследований вполне приемлемой является доверительная вероятность  $\gamma = 0,95$  и уровень значимости  $\alpha = 1 - 0,95 = 0,05$ . Для заданного объема выборочной совокупности или числа испытаний  $N$  и вычисленной для градации  $A_i$  абсолютной частоты  $f_i$  нижняя граница доверительного интервала вычисляется по следующей формуле:  $a_i = \frac{f_i}{f_i + (N - f_i + 1) \cdot F_1(d_1; d_2; v)}$ , где  $F_1(d_1; d_2; v)$  – квантиль порядка  $v = 1 - \alpha/2$  статистического  $F$ -распределения (Фишера) со степенями свободы  $d_1 = 2(N - f_i + 1)$  и  $d_2 = 2f_i$ . Верхняя граница доверительного интервала вычисляется по формуле:  $b_i = \frac{(f_i + 1) \cdot F_2(d_3; d_4; v)}{N - f_i + (f_i + 1) \cdot F_2(d_3; d_4; v)}$ , где  $F_2(d_3; d_4; v)$  – квантиль порядка  $v = 1 - \alpha/2$  статистического  $F$ -распределения (Фишера) со степенями свободы  $d_3 = 2(f_i + 1)$  и  $d_4 = 2(N - f_i)$ . Автоматизировать вычисление квантилей  $F_1(d_1; d_2; v)$  и  $F_2(d_3; d_4; v)$  можно в программе Microsoft Excel с использованием статистических функций  $\text{FRASПОБР}(\alpha/2; d_1; d_2)$  и  $\text{FRASПОБР}(\alpha/2; d_3; d_4)$  соответственно.

Вычисленный доверительный интервал имеет важное практическое значение. Он позволяет дать интервальную вероятностную оценку неизвестной генеральной вероятности  $p_i$ . На основании анализа первичных данных можно обоснованно полагать, что с вероятностью  $\gamma$  неизвестный генеральный показатель  $p_i$  принадлежит интервалу  $[a_i, b_i]$ . Формальная запись этого вывода имеет вид:  $P(\bar{p}_i \in [a_i, b_i]) = \gamma$ . С практической точки зрения интервальные оценки надежнее точечных оценок  $\bar{p}_i$ .

Количественная оценка вариации номинального признака позволяет судить об однородности результатов, полученных в однотипных независимых испытаниях. Вариация – это явление, присущее статистической совокупности (множеству единиц наблюдения) и выражающееся в том, что измеряемый признак варьирует, изменяется при переходе от одной единицы наблюдения к другой. Важно отметить, чем меньше вариация, тем больше однородность проведенных измерений и наоборот. Если, например, при проведении измерений с использованием номинального дихотомического признака все единицы наблюдения были отнесены к одной градации, то очевидно, что вариация отсутствует и результаты измерения максимально однородны. Следовательно, показатель, количественно оценивающий вариацию, должен быть равен нулю. В случае если все единицы наблюдения распределились поровну между двумя градациями, то вариация максимальна и однородность таких измерений минимальна. Для оценки вариации номинального признака  $A$  можно использовать коэффициент изменчивости категорий (IQV, от англ. index of qualitative variation). Этот коэффициент вычисляется как отношение наблюдаемой вариации к максимально возможной и может принимать значения от 0 до 1.

формула для расчета IQV имеет вид: 
$$IQV = \frac{k \left( N^2 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right)}{N^2(k-1)}$$
, где  $N$  - объем выборочной совокупности (число испытаний);  $k$  - число градаций номинального признака;  $f_i$  - абсолютные частоты в градациях  $A_i$ ,  $1 \leq i \leq k$ .

Пусть, например, признак  $A$  дихотомический, т.е.  $k=2$ . Абсолютные частоты градаций  $A_1$  и  $A_2$  исследуемого признака соответственно равны  $f_1=N$ ;  $f_2=0$ . В данном случае вариация признака отсутствует, поскольку все единицы наблюдения в результате измерений отнесены к одной градации  $A_1$ . Градация  $A_2$  не встретилась ни разу. Величина IQV, количественно оценивающая

вариацию, равна нулю: 
$$IQV = \frac{2 \left( N^2 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right)}{N^2(2-1)} = \frac{2(N^2 - N^2)}{N^2} = 0$$
. Если при исследовании дихотомического признака  $A$  ( $k=2$ ) абсолютные частоты градаций  $A_1$  и  $A_2$  соответственно равны  $f_1=N/2$ ;  $f_2=N/2$ , то вариация будет максимально возможной. Величина IQV, количественно

оценивающая вариацию, равна единице: 
$$IQV = \frac{2 \left( N^2 - \sum_{i=1}^k f_i^2 \right)}{N^2(2-1)} = \frac{2 \left( N^2 - \left( \frac{N^2}{4} + \frac{N^2}{4} \right) \right)}{N^2} = 2 - 1 = 1$$
.

На этом вычислительные операции первого этапа методики можно считать законченными. Эмпирические вероятности  $\bar{p}_i$  для градаций номинального признака  $A$ , интервальные оценки для вероятностей для этих градаций  $P(p_i \in [a_i, b_i]) = \gamma$  и количественная оценка вариации через коэффициент IQV, по сути являются важными элементами формального описания статистических закономерностей, присущих типичности и вариации исследуемого номинального признака. Результаты вычислений в текстах научных работ и публикаций удобно представлять табличном виде. Пример табличного представления статистических закономерностей для дихотомического признака приведен в табл. 1.

Таблица 1. Пример табличного представления статистических закономерностей для дихотомического признака

Градация признака $A_i$	Абсолютные частоты $f_i$	Вариации признака IQV	Эмпирические вероятности $\bar{p}_i$	Доверительный интервал ( $\gamma = 0,95$ )	
				нижняя граница	верхняя граница
$A_1$	$f_1$	IQV	$\bar{p}_1$	$a_1$	$b_1$
$A_2$	$f_2$		$\bar{p}_2$	$a_2$	$b_2$

Данные, приведенные в табл. 1, количественно выражают статистическое распределение исследуемого номинального признака, полученное на основе анализа результатов однотипных независимых испытаний. Предлагаемая формализация представляет собой законченное индуктивное умозаключение, так как выявление статистических закономерностей проводилось от анализа частных случаев к общему выводу.

Второй этап методики имеет своей целью выявление статистической сопряженности (статистической взаимосвязи) между двумя номинальными признаками  $A$  и  $B$ , которые измеряются у одной и той же единицы наблюдения исследуемой выборочной совокупности при проведении однотипных независимых испытаний. Число градаций признаков  $A$  и  $B$  обозначим соответственно через  $k$  и  $m$ .

С целью упрощения будем рассматривать номинальные дихотомические признаки:  $k=2$  и  $m=2$ . При необходимости вычислительные операции по аналогии могут быть распространены и для случая, когда один из признаков или оба признака являются политомическими. Предполагается, что для исследуемых признаков уже реализован первый этап методики и полученные эмпирическим путем статистические распределения для обоих признаков представлены в форме табл. 1.

Результаты экспериментальных измерений удобно представить в виде таблицы сопряженности признаков. Для дихотомических признаков  $A$  и  $B$  их сопряженность в исследуемой выборочной совокупности может быть представлена в табл. 2. Предложенная табличная форма с учетом адаптации под заданное число градаций номинальных признаков может быть использована для формализации статистической информации как при непосредственном проведении научных исследований, так и для наглядного представления конечных результатов в текстах диссертаций и научных публикациях.

Таблица 2. Таблица сопряженности дихотомических признаков

Градация признаков	$B_1$	$B_2$	Всего по признаку $A$
$A_1$	$f_{11}$	$f_{12}$	$f_{A1}$
$A_2$	$f_{21}$	$f_{22}$	$f_{A2}$
Всего по признаку $B$	$f_{B1}$	$f_{B2}$	$N$

В таблице 2 использованы следующие обозначения:  $f_{A1}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксирована градация признака  $A_1$ ;  $f_{A2}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксирована градация признака  $A_2$ ;  $f_{B1}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксирована градация признака  $B_1$ ;  $f_{B2}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксирована градация признака  $B_2$ ;  $f_{11}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксированы градации признаков  $A_1$  и  $B_1$ ;  $f_{12}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксированы градации признаков  $A_1$  и  $B_2$ ;  $f_{21}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксированы градации признаков  $A_2$  и  $B_1$ ;  $f_{22}$  – число единиц наблюдения, у которых зафиксированы градации признаков  $A_2$  и  $B_2$ .

Для выявления статистической сопряженности номинальных признаков необходимо один из признаков рассматривать как факторный (группировочный), а другой – как результативный. Если признак  $A$  является группировочным, а признак  $B$  – результативным, то в этом случае вариация

признака  $B$  до группировки вычисляется по формуле: 
$$IQV_B = \frac{m \left( N^2 - \sum_{j=1}^m f_{Bj}^2 \right)}{N^2(m-1)}$$
. Если

группировочным является признак  $B$ , а признак  $A$  – результативным, то в этом случае вариация

признака  $A$  до группировки вычисляется по формуле: 
$$IQV_A = \frac{k \left( N^2 - \sum_{i=1}^k f_{Ai}^2 \right)}{N^2(k-1)}$$
.

Для случая дихотомических признаков  $m=2$  и  $k=2$  указанные формулы примут вид:

$$IQV_B = \frac{2(N^2 - f_{B1}^2 - f_{B2}^2)}{N^2}; \quad IQV_A = \frac{2(N^2 - f_{A1}^2 - f_{A2}^2)}{N^2}.$$

После группировки выборочной совокупности на основе градаций признака  $A$  вариацию признака  $B$  в образованных группах (внутригрупповую вариацию) можно оценить по формуле:

$$IQV_{BAi} = \frac{m \left( f_{Ai}^2 - \sum_{j=1}^m f_{ij}^2 \right)}{f_{Ai}^2 \cdot (m-1)}, \quad 1 \leq i \leq k; \text{ где индекс } BAi \text{ указывает на оценку вариации в статистическом}$$

распределении признака  $B$ , которое соответствует  $i$ -ой градации признака  $A$ ;  $k$  – число градаций группировочного признака  $A$ .

В результате группировки выборочной совокупности на основе градаций признака  $B$  вариацию признака  $A$  в образованных группах (внутригрупповую вариацию) можно оценить по формуле:

$$IQV_{ABj} = \frac{k \left( f_{Bj}^2 - \sum_{i=1}^k f_{ij}^2 \right)}{f_{Bj}^2 \cdot (k-1)}, \quad 1 \leq j \leq m; \text{ где индекс } ABj \text{ указывает на оценку вариации в статистическом}$$

распределении признака  $A$ , которое соответствует  $j$ -й градации признака  $B$ ;  $m$  – число градаций группировочного признака  $B$ .

Если признаки  $A$  и  $B$  дихотомические, как показано в таблице 2, то формулы для оценки внутригрупповых вариаций признака  $B$  в группах  $A_1$  и  $A_2$  имеют вид:  $IQV_{BA1} = \frac{2(f_{A1}^2 - f_{11}^2 - f_{12}^2)}{f_{A1}^2}$  – внутригрупповая вариация признака  $B$  в группе  $A_1$  с объемом  $f_{A1}$ ;  $IQV_{BA2} = \frac{2(f_{A2}^2 - f_{21}^2 - f_{22}^2)}{f_{A2}^2}$  – внутригрупповая вариация признака  $B$  в группе  $A_2$  с объемом  $f_{A2}$ .

Формулы для оценки внутригрупповых вариаций признака  $A$  в группах  $B_1$  и  $B_2$  имеют вид:

$$IQV_{AB1} = \frac{2(f_{B1}^2 - f_{11}^2 - f_{21}^2)}{f_{B1}^2} \text{ – внутригрупповая вариация признака } A \text{ в группе } B_1 \text{ с объемом } f_{B1};$$

$$IQV_{AB2} = \frac{2(f_{B2}^2 - f_{12}^2 - f_{22}^2)}{f_{B2}^2} \text{ – внутригрупповая вариация признака } A \text{ в группе } B_2 \text{ с объемом } f_{B2}.$$

Средние значения из внутригрупповых вариаций  $\overline{IQV}$  вычисляются по следующим формулам:

$$\overline{IQV_{BA}} = \frac{\sum_{i=1}^k (f_{Ai} \cdot IQV_{BAi})}{N} \text{ – среднее значение из внутригрупповых вариаций при группировке признака}$$

$$B \text{ по признаку } A; \overline{IQV_{AB}} = \frac{\sum_{j=1}^m (f_{Bj} \cdot IQV_{ABj})}{N} \text{ – среднее значение из внутригрупповых вариаций при группировке признака } A \text{ по признаку } B;$$

Для таблицы 2 формулы для вычисления средних значений из внутригрупповых вариаций имеют вид:  $\overline{IQV_{BA}} = \frac{f_{A1} \cdot IQV_{BA1} + f_{A2} \cdot IQV_{BA2}}{N}$ ;  $\overline{IQV_{AB}} = \frac{f_{B1} \cdot IQV_{AB1} + f_{B2} \cdot IQV_{AB2}}{N}$ .

Для количественной оценки результатов группировки используется межгрупповая вариация  $BGV$ . В случае группировки признака  $B$  по признаку  $A$  межгрупповая вариация  $BGV_{BA}$  вычисляется по

$$\text{следующей формуле: } BGV_{BA} = \frac{\sum_{i=1}^k (f_{Ai} \cdot (IQV_B - IQV_{BAi}))}{N}. \text{ При осуществлении группировки признака } A$$

по признаку  $B$  межгрупповая вариация  $BGV_{AB}$  вычисляется по формуле:

$$BGV_{AB} = \frac{\sum_{j=1}^m (f_{Bj} \cdot (IQV_A - IQV_{ABj}))}{N}.$$

Для таблицы 2 формулы для вычисления межгрупповой вариации имеют вид:

$$BGV_{BA} = \frac{f_{A1} \cdot (IQV_B - IQV_{BA1}) + f_{A2} \cdot (IQV_B - IQV_{BA2})}{N}; \quad BGV_{AB} = \frac{f_{B1} \cdot (IQV_A - IQV_{AB1}) + f_{B2} \cdot (IQV_A - IQV_{AB2})}{N}.$$

Проведение группировки, по своей сути, приводит к расщеплению вариации. Формальная запись этого результата имеет вид:  $IQV_B = \overline{IQV_{BA}} + BGV_{BA}$  – при группировке признака  $B$  по признаку  $A$ ;  $IQV_A = \overline{IQV_{AB}} + BGV_{AB}$  – при группировке признака  $A$  по признаку  $B$ .

Вариация признака  $B$  до группировки  $IQV_B$  равна сумме межгрупповой вариации  $BGV_{BA}$  и среднему значению из внутригрупповых дисперсий  $\overline{IQV_{BA}}$ . Соответственно вариация признака  $A$  до группировки  $IQV_A$  равна сумме межгрупповой вариации  $BGV_{AB}$  и среднему значению из внутригрупповых дисперсий  $\overline{IQV_{AB}}$ .

Отношение межгрупповой вариации  $BGV$  к общей вариации до группировки  $IQV$  называется эмпирическим коэффициентом детерминации  $\eta^2$ . Формулы для вычисления имеют следующий

$$\text{вид: } \eta_{BA}^2 = \frac{BGV_{BA}}{IQV_B} \text{ – при группировке признака } B \text{ по признаку } A; \quad \eta_{AB}^2 = \frac{BGV_{AB}}{IQV_A} \text{ – при группировке}$$

признака  $A$  по признаку  $B$ .

Корень из эмпирического коэффициента детерминации называется эмпирическим корреляционным отношением  $\eta = \sqrt{\eta^2}$ . Этот показатель используется для количественной оценки любого вида статистической связи между номинальными признаками. Для рассматриваемых группировок вычисления производятся по следующим формулам:  $\eta_{BA} = \sqrt{\frac{BGV_{BA}}{IQV_B}}$  – при группировке признака  $B$  по признаку  $A$ ;  $\eta_{AB} = \sqrt{\frac{BGV_{AB}}{IQV_A}}$  – при группировке признака  $A$  по признаку  $B$ . Эмпирическое корреляционное отношение  $\eta$  есть величина, лежащая в интервале от нуля до единицы включительно. Чем больше значение  $\eta$ , тем сильнее статистическая связь между номинальными признаками. Для качественной оценки статистической связи можно использовать шкалу Чеддока [1], представленную в табл. 3.

Таблица 3. Шкалу Чеддока для качественной оценки эмпирического корреляционного отношения

Корреляционное отношение $\eta$	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-1,0
Характеристика силы связи	Слабая	Умеренная	Заметная	Высокая	Весьма высокая

На этом второй этап методики статистического анализа можно считать законченным.

Целью третьего этапа методики является проверка гипотезы о значимости эмпирического корреляционного отношения, оценка мощности статистического критерия и формулировка выводов о состоятельности эмпирического корреляционного отношения. Для проверки значимости эмпирического корреляционного отношения формулируются следующие статистические гипотезы:

– гипотеза  $H_0$  – эмпирическое корреляционное отношение  $\eta$  значимо не отличается от нуля, т.е. статистическая связь не является значимой;

– гипотеза  $H_1$  – эмпирическое корреляционное отношение значимо отличается от нуля, т.е. статистическая связь является значимой.

Для проверки статистической гипотезы  $H_0$  необходимо зафиксировать ошибку первого рода (уровень значимости)  $\alpha$  и выбрать соответствующий статистический критерий. Уровень значимости, например, можно зафиксировать на уровне 0,05. Для проверки гипотезы  $H_0$  следует использовать критерий Фишера. Расчетное значение статистики критерия  $F_p$  вычисляется по формулам:  $F_p = \frac{BGV_{BA} \cdot (N - k)}{IQV_{BA} \cdot (k - 1)}$  – если группировка производится по признаку  $A$ ;

$F_p = \frac{BGV_{AB} \cdot (N - m)}{IQV_{AB} \cdot (m - 1)}$  – если группировка производится по признаку  $B$ .

Величина  $p$ , отражающая вероятность появления статистики  $F_p$  при истинной  $H_0$ , вычисляется

по формуле:  $p = \int_{F_p}^{\infty} F du$ , где  $F = F(u, df_1, df_2)$  – функция плотности распределения вероятности

Фишера со степенями свободы  $df_1$  и  $df_2$ ;  $u$  – переменная величина в функции распределения, по которой производится интегрирование. Формулы для вычисления степеней свободы имеют следующий вид:  $df_1 = k - 1$  и  $df_2 = N - k$  – при группировке признака  $B$  по признаку  $A$  (признак  $A$  – группировочный);  $df_1 = m - 1$  и  $df_2 = N - m$  – при группировке признака  $A$  по признаку  $B$  (признак  $B$  – группировочный).

Для автоматизации вычисления вероятности  $p$  можно использовать табличный процессор Microsoft Excel, в котором имеется встроенная статистическая функция ФРАСП ( $F_p; df_1; df_2$ ). Если величина  $p > \alpha$ , то нет оснований отклонить гипотезу  $H_0$ , эмпирическое корреляционное отношение  $\eta$  значимо не отличается от нуля, т.е. статистическая связь не является значимой. Если величина  $p \leq \alpha$ , то есть основание отклонить гипотезу  $H_0$ , эмпирическое корреляционное

отношение  $\eta$  значимо отличается от нуля, т.е. статистическая связь является значимой и ее можно классифицировать по шкале Чеддока.

Для оценки состоятельности статистических выводов необходимо вычислить мощность F-критерия Фишера. Для этого используется нецентральное распределение Фишера  $F_{\text{нц}} = F_{\text{нц}}(u, \gamma, df_1, df_2)$ , где  $\gamma = F_p$  – параметр нецентральности. Мощность  $1 - \beta$  для F-критерия

вычисляется на основании следующего выражения:  $1 - \beta = \int_V^{\infty} F_{\text{нц}} du$ , где нижний предел интегрирования  $V = F_{\text{кр}}$ . Значение  $F_{\text{кр}}$  вычисляется в результате решения следующего уравнения:

$\alpha = \int_V^{\infty} F du$ . При заданном значении  $\alpha$ , например  $\alpha = 0,05$ , и вычисленных степенях свободы  $df_1$  и

$df_2$  для решения этого уравнения можно использовать статистическую функцию FРАСПОБР( $\alpha; df_1; df_2$ ). Для вычисления мощности F-критерия  $1 - \beta$  целесообразно воспользоваться электронным ресурсом Keisan online calculator, находящийся в открытом доступе по электронному адресу <https://keisan.casio.com>.

На практике приемлемой обычно считается мощность статистического критерия  $1 - \beta_0$ , равная или превышающая 0,8, что соответствует вероятности ошибки второго рода  $\beta_0$  меньшей или равной 0,2. Следовательно, статистические выводы об эмпирическом корреляционном отношении  $\eta$  можно считать состоятельными, если выполняются два условия:  $p \leq \alpha$  и  $(1 - \beta) \geq (1 - \beta_0)$ . Если  $p \leq \alpha$ , но при этом  $(1 - \beta) < (1 - \beta_0)$ , то в этом случае гипотезу  $H_0$  на заданном уровне значимости  $\alpha$  можно отклонить, но при этом критерий не обладает требуемой чувствительностью (мощностью). Требуется увеличение объема экспериментальных данных. С другой стороны, если для малой выборки условия  $p \leq \alpha$  и  $(1 - \beta) \geq (1 - \beta_0)$  выполняются, то это означает, что даже имеющегося малого объема экспериментальных данных вполне достаточно для утверждения о состоятельности статистических выводов.

### Пример практического применения методики

Покажем применение описанной выше методики на практическом примере. В спланированных фармакологических исследованиях изучалась выборочная совокупность объемом  $N = 26$ . В ней исследовались два фармакологических эффекта, которые измеряются политомическими признаками  $A$  и  $B$ . Каждый признак имеет три градации, т.е.  $k = 3$  и  $m = 3$ . Экспериментальные данные представлены в приведенной ниже таблице сопряженности признаков (табл. 4).

Таблица 4. Пример экспериментальных данных

Градации признаков	$B_1$	$B_2$	$B_3$	Всего по признаку $A$
$A_1$	15	1	0	16
$A_2$	1	3	1	5
$A_3$	0	2	3	5
Всего по признаку $B$	16	6	4	26

Эмпирические вероятности для градаций признака  $A$ :  $\bar{p}_1 = \frac{16}{26} = 0,616$ ;  $\bar{p}_2 = \frac{5}{26} = 0,192$ ;

$$\bar{p}_3 = \frac{5}{26} = 0,192.$$

Вычислим доверительные интервалы ( $\gamma = 0,95$ ) для эмпирических вероятностей градаций признака  $A$ . Учитывая, что  $\alpha = 1 - \gamma$ , вычислим величину  $v = 1 - \alpha/2 = 1 - 0,05/2 = 0,975$ . Для градации  $A_1$  вычисляются степени свободы  $d_1 = 2(N - f_i + 1) = 2(26 - 16 + 1) = 22$ ;  $d_2 = 2f_i = 2 \cdot 16 = 32$ ;  $d_3 = 2(f_i + 1) = 2(16 + 1) = 34$ ;  $d_4 = 2(N - f_i) = 2(26 - 16) = 20$ . Далее в программе Microsoft Excel с использованием статистических функций FРАСПОБР( $\alpha/2; d_1; d_2$ ) и FРАСПОБР( $\alpha/2; d_3; d_4$ ) вычисляются квантили  $F_1(d_1; d_2; v)$  и  $F_2(d_3; d_4; v)$ :



$$F_1(d_1; d_2; v) = F_{РАСПОБР}(0,025; 22; 32) = 2,13; \quad F_1(d_1; d_2; v) = F_{РАСПОБР}(0,025; 34; 20) = 2,32.$$

Границы доверительного интервала для эмпирической вероятности градации  $A_1$  вычисляются по

$$\text{следующим формулам: } a_1 = \frac{f_i}{f_i + (N - f_i + 1) \cdot F_1(d_1; d_2; v)} = 0,406; \quad b_i = \frac{(f_i + 1) \cdot F_2(d_3; d_4; v)}{N - f_i + (f_i + 1) \cdot F_2(d_3; d_4; v)} = 0,798.$$

Аналогичным образом рассчитываются доверительные интервалы для оставшихся эмпирических вероятностей градаций признака  $A$  и эмпирических вероятностей градаций признака  $B$ .

Количественные оценки вариации признаков  $A$  и  $B$  до группировки производится по формулам:

$$IQV_A = \frac{k \left( N^2 - \sum_{i=1}^k f_{Ai}^2 \right)}{N^2(k-1)} = \frac{1110}{1352} = 0,821; \quad IQV_B = \frac{m \left( N^2 - \sum_{j=1}^m f_{Bj}^2 \right)}{N^2(m-1)} = \frac{1104}{1352} = 0,817.$$

Результаты статистического анализа первого этапа методики представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Результаты статистического анализа первого этапа методики для признака  $A$

Градация признака $A_i$	Абсолютные частоты $f_i$	Вариации признака IQV	Эмпирические вероятности $\bar{p}_i$	Доверительный интервал ( $\gamma = 0,95$ )	
				нижняя граница	верхняя граница
$A_1$	16	0,821	0,616	0,406	0,798
$A_2$	5		0,192	0,065	0,393
$A_3$	5		0,192	0,065	0,393

Таблица 6. Результаты статистического анализа первого этапа методики для признака  $B$

Градация признака $B_i$	Абсолютные частоты $f_i$	Вариации признака IQV	Эмпирические вероятности $\bar{p}_i$	Доверительный интервал ( $\gamma = 0,95$ )	
				нижняя граница	верхняя граница
$B_1$	16	0,817	0,616	0,406	0,798
$B_2$	6		0,231	0,089	0,437
$B_3$	4		0,153	0,043	0,347

В соответствии со вторым этапом методики произведем вычисление эмпирических корреляционных отношений. Вычислим внутригрупповые вариации в группах  $A$ :

$$IQV_{BA1} = \frac{3 \left( f_{A1}^2 - \sum_{j=1}^3 f_{1j}^2 \right)}{f_{A1}^2 \cdot (3-1)} = 0,176; \quad IQV_{BA2} = \frac{3 \left( f_{A2}^2 - \sum_{j=1}^3 f_{2j}^2 \right)}{f_{A2}^2 \cdot (3-1)} = 0,84; \quad IQV_{BA3} = \frac{3 \left( f_{A3}^2 - \sum_{j=1}^3 f_{3j}^2 \right)}{f_{A3}^2 \cdot (3-1)} = 0,72.$$

Вычислим внутригрупповые вариации в группах  $B$ .

$$IQV_{AB1} = \frac{3 \left( f_{B1}^2 - \sum_{i=1}^3 f_{i1}^2 \right)}{f_{B1}^2 \cdot (3-1)} = 0,176; \quad IQV_{AB2} = \frac{3 \left( f_{B2}^2 - \sum_{i=1}^3 f_{i2}^2 \right)}{f_{B2}^2 \cdot (3-1)} = 0,917; \quad IQV_{AB3} = \frac{3 \left( f_{B3}^2 - \sum_{i=1}^3 f_{i3}^2 \right)}{f_{B3}^2 \cdot (3-1)} = 0,563.$$

$$\text{Средние из внутригрупповых вариаций: } IQV_{BA} = \frac{\sum_{i=1}^3 (f_{Ai} \cdot IQV_{BAi})}{26} = 0,4082;$$

$$IQV_{AB} = \frac{\sum_{j=1}^3 (f_{Bj} \cdot IQV_{ABj})}{26} = 0,4063.$$

$$\text{Межгрупповые вариации: } BGV_{BA} = \frac{\sum_{i=1}^3 (f_{Ai} \cdot (IQV_B - IQV_{BAi}))}{N} = 0,4084 ;$$

$$BGV_{AB} = \frac{\sum_{j=1}^3 (f_{Bj} \cdot (IQV_A - IQV_{ABj}))}{N} = 0,415 .$$

$$\text{Эмпирические корреляционные отношения: } \eta_{BA} = \sqrt{\frac{BGV_{BA}}{IQV_B}} \sqrt{\frac{0,4084}{0,817}} = 0,707 ;$$

$$\eta_{AB} = \sqrt{\frac{BGV_{AB}}{IQV_A}} = \sqrt{\frac{0,418}{0,821}} = 0,711 .$$

По шкале Чеддока зависимость между признаками  $A$  и  $B$  можно классифицировать как высокую. В соответствии с третьим этапом методики проверим гипотезу о незначимости эмпирических корреляционных отношений при  $\alpha = 0,05$ , вычислим мощность статистического критерия и оценим состоятельность статистических выводов при заданной ошибке второго рода  $\beta_0 = 0,2$ .

$$\text{Вычислим статистики } F_p : F_p = \frac{BGV_{BA} \cdot (N - k)}{IQV_{BA} \cdot (k - 1)} = 11,506 ; F_p = \frac{BGV_{AB} \cdot (N - m)}{IQV_{AB} \cdot (m - 1)} = 11,741 .$$

Вычислим в программе Microsoft Excel вероятности  $p$  для проверки значимости величин  $\eta_{BA}$  и  $\eta_{AB}$  соответственно. Для этого используем статистические функции:  $p = FPACП(11,506; 2; 23) = 0,00034$ ;  $p = FPACП(11,741; 2; 23) = 0,00031$ . Очевидно, что эмпирические корреляционные отношения  $\eta_{BA} = 0,707$  и  $\eta_{AB} = 0,711$  являются значимыми (значимо отличаются от нуля), так как для них соответственно выполняются условия  $p = 0,00034 \leq \alpha = 0,05$  и  $p = 0,00031 \leq \alpha = 0,05$ .

Для  $\alpha = 0,05$ ;  $df_1 = 2$  и  $df_2 = 23$  в Microsoft Excel вычислим значение статистики  $F_{кр}$ . Для этого воспользуемся функцией  $FPACПОБП(0,05; 2; 23) = 3,422$ ; т.е.  $F_{кр} = 3,42$ . В завершении с использованием электронного ресурса Keisan online calculator вычислим мощности статистического критерия. В результате вычислений получаем значения мощностей  $1 - \beta = 0,818$  и  $1 - \beta = 0,826$  для параметров нецентральности  $F_p = 11,506$  и  $F_p = 11,741$  соответственно. В результате можно обоснованно утверждать, что вычисленные эмпирические корреляционные отношения  $\eta_{BA} = 0,707$  и  $\eta_{AB} = 0,711$  являются значимыми, так как в обоих случаях  $p \leq 0,05$  и мощности критерия удовлетворяют условию  $1 - \beta > 0,8$ . Следовательно, статистические выводы о статистической взаимосвязи между исследуемыми признаками являются состоятельными.

## Заключение

В результате проведенного теоретического исследования описана и обоснована методика статистического анализа номинальных признаков, используемых для измерения фармакологических эффектов. Вычислительные операции могут быть полностью автоматизированы в программе Microsoft Excel. Для вычисления мощности статистического критерия на основе нецентрального F-распределения можно использовать электронный ресурс Keisan online calculator, находящийся в открытом доступе. Это особенно важно для сокращения временных затрат на проведение вычислений.

Разработанный на основе методики программный модуль существенно упрощает работу для специалистов, не имеющих базового математического образования. По своей сути, предложенный в методике алгоритм статистического анализа можно рассматривать как технологию обработки первичной информации с целью получения формализованной информации более высокого порядка, которая выражает индуктивные закономерности.

Методика позволяет представить выявленные индуктивные закономерности для типичности, вариации и статистической взаимосвязи между номинальными признаками как новое знание, полученное в результате проведения научного исследования.

## Литература (references)

1. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под редакцией Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo. V 2-h tomah / Pod redakciej Ju.M. Komarova. T. 1. Teoreticheskaja statistika*. Statistics in medicine and biology: a Guide. In 2 volumes / Edited by Yu.M. Komarov. V.1. Theoretical statistics. – Moscow: Medicine, 2000. – 412 p. (in Russian) ]
2. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Евсеева М.А. и др. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №2. – С. 18-24. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Evseeva M.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2018. – V.16, №2. – P. 18-24. in Russian)]
3. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. Безопасность новых протекторов острой гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 58-64. [Sosin D.V., Evseev A.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, №4. – P. 58-64. in Russian)]
4. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound πQ2721 on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // *Chronicles of Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.2, Iss.2. – P. 493-501.

## Информация об авторах

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.33-00.44(470.332)

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 10- И 7-ДНЕВНОЙ СТАНДАРТНОЙ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ *H. pylori* В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Дехнич Н.Н., Хохлова Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме*

**Цель.** Сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых.

**Методика.** 136 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии, ранее не получавших антигеликобактерную терапию, были рандомизированы на две группы. 68 пациентов первой группы получали 10-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол (20 мг 2 раза в сут.), кларитромицин (500 мг 2 раза в сут.) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сут.). 68 пациентов второй группы – 7-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол (20 мг 2 раза в сут.), кларитромицин (500 мг 2 раза в сут.) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сут.). Для контроля эффективности антигеликобактерной терапии использовался метод определения антигена *H. pylori* в кале.

**Результаты.** Эффективность эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов первой и второй групп составила 82,4% и 64,7% ( $p=0,020$ ), а по данным РР-анализа – 87,5% и 66,7% ( $p=0,010$ ). Нежелательные реакции были зарегистрированы у 25% первой группы и 36,8% пациентов второй группы. Статистически значимых различий по частоте развития нежелательных реакций в обеих группах не было выявлено ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** 10-дневная стандартная тройная антигеликобактерная терапия эффективнее, чем 7-дневная без увеличения числа нежелательных реакций. Не рекомендуется использовать 7-дневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области ввиду субоптимальной частоты эрадикации *H. pylori*. Применение 10-дневной стандартной тройной терапии имеет погранично приемлемую эффективность и может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori*.

**Ключевые слова:** эффективность эрадикации *H. pylori*, нежелательные реакции, стандартная тройная терапия

**EFFICACY AND TOLERANCE OF 10- AND 7-DAY STANDARD TRIPLE THERAPY IN PATIENTS WITH *H. Pylori* INFECTION IN THE SMOLENSK REGION: RESULTS OF A RANDOMIZED OPEN COMPARATIVE CLINICAL TRIAL**

Dekhnich N.N., Khokhlova Ju.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to compare the efficacy of *H. pylori* eradication and tolerance of 10-day and 7-day of standard triple therapy of *H. pylori* infection in adults.

**Methods.** In total, 136 *H. pylori*-infected subjects participated in the randomized clinical trial. 68 patients of the first group received a 10-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). 68 patients of the second group – 7-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). *H. pylori* stool antigen was performed to check for eradication.

**Results.** The efficacy of *H. pylori* eradication, according to ITT-analysis, in patients of the first and second groups was 82.4% and 64.7% ( $p=0.020$ ), and according to PP-analysis – 87.5% and 66.7% ( $p=0.010$ ). Adverse events were reported in 25% of the first group and 36.8% of patients in the second group. There were no statistically significant differences of adverse events in both groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** 10-day standard triple therapy appears to be more effective than 7-day without increasing frequent adverse events. It is not recommended to use 7-day standard triple therapy in the treatment of *H. pylori* infection in adults in the Smolensk region due to the suboptimal eradication of *H. pylori*. The use of a 10-day standard triple therapy has extremely acceptable efficacy and can be recommended as a therapy for the first line of *H. pylori* infection.

*Keywords:* efficacy of *H. pylori* eradication, adverse events, standard triple therapy

## Введение

Согласно современным рекомендациям, схемы, которые обеспечивают уровень эрадикации *H. pylori*  $\geq 90\%$  могут быть использованы у населения для эмпирического лечения [10]. По данным исследований, проведенных в разных странах, эффективность стандартной тройной терапии редко превышает 80% [3]. Выделяют несколько причин снижения эффективности стандартной тройной терапии: низкая приверженность больного к лечению, повышенная кислотность желудка, высокая степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка, устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Было убедительно показано, что частота эрадикации данной инфекции у пациентов, инфицированных кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* составляет 22%, а кларитромицин-чувствительными штаммами – 90% [6]. В то же время, распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* остаются неизвестными в большинстве регионов не только нашей страны, но и в мире [9]. Оценка эффективности терапии в таких регионах будет использоваться для создания клинических рекомендаций.

Кроме того, эффективность стандартной тройной терапии зависит от продолжительности лечения. Удлинение терапии с 7 до 14 дней повышает эффективность эрадикации *H. pylori* на 3-12% [4]. Результаты мета-анализа показали, что 10-дневная терапия превосходит по эффективности 7-дневную терапию, а 14-дневная терапия превосходит 10-дневную без статистически значимого увеличения числа нежелательных реакций. В частности, кохрейновский мета-анализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах продемонстрировал повышение эффективности эрадикации *H. pylori* в результате проведения тройной терапии при увеличении ее продолжительности с 7 до 14 дней (72,9% vs. 81,9%; ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,60-0,74; NNT 11, 95% ДИ: 9-14). Статистически значимое повышение эффективности стандартной тройной терапии было отмечено при увеличении продолжительности с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7% vs. 79,9%; ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,72-0,89; NNT 21, 95% ДИ: 15-38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5% vs. 84,4%; ОШ 0,72, 95% ДИ: 0,58-0,90; NNT 17, 95% ДИ: 11-46) [12]. Однако результаты исследования O'Connor J.P. выявили увеличение частоты нежелательных реакций, развившихся при пролонгации курса стандартной эрадикационной терапии [8]. Wong A.Y.S. с соавторами продемонстрировали высокий риск возникновения инфаркта миокарда, аритмии и сердечной смерти у пациентов в течение 14 дней после окончания приема эрадикационной терапии *H. pylori* на основе кларитромицина [11]. Это вызвало обеспокоенность медицинской общественности и требует проведения дальнейших наблюдательных исследований.

Тем не менее, последние международные и российские рекомендации указывают на удлинение сроков стандартной тройной терапии до 14 дней с целью повышения эффективности лечения. Однако если в регионе имеются результаты клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность более коротких режимов терапии, то подобные схемы также рекомендуются к использованию [7, 2].

Цель исследования – оценить эффективность эрадикации *H. pylori* и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области.

## Методика

В исследовании участвовали 136 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет с инфекцией *H. pylori*, подтвержденной инвазивным (гистологический метод, бактериологический метод) и/или неинвазивным методом диагностики (anti-*H. pylori* IgG крови, определение антигена *H. pylori* в кале) и симптомами диспепсии, ранее не получавших антигеликобактерную терапию. Больные

были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n=68) получали 10-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут. после еды. Пациенты второй группы (n=68) получали 7-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут. после еды. В исследование не включались пациенты с непереносимостью одного из компонентов терапии, беременностью и лактацией. Четыре пациента в первой группе и 2 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Лечение и обследование в соответствии с протоколом полностью завершили 64 пациента первой группы и 66 пациентов второй группы, которые стали объектами РР-анализа (рис. 1). Приверженность к лечению всех исследуемых субъектов превышала 90%, в связи с чем, дополнительного исключения пациентов из исследования по поводу низкой комплаентности не было.



Рис. 1. Блок-схема участников рандомизированного клинического исследования: «Эффективность и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов с инфекцией *H. pylori*»

При включении в исследование у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. Были оценены клиническая эффективность, переносимость и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась исчезновением диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии. Нежелательные реакции оценивались ежедневно в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* была оценена определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Во время исследования соблюдались этические нормы, изложенные в 7 версии Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). Протокол исследования одобрен Независимым Этическим Комитетом при ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (выписка из протокола заседание №185 от 12.02.2015 г.).

Данные, внесенные в ИРК, вводились в электронную базу данных, созданную на основе Microsoft Access для Windows 2016. При этом использовался метод двойного ввода данных. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась у пациентов, рандомизированных в группы (анализ intention-to-treat, ITT), и у пациентов, полностью закончивших лечение по протоколу (анализ per-protocol, PP). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно закончившие исследование по поводу возникновения нежелательных реакций, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых

показателей в зависимости от типа переменной (непрерывные, категориальные). Непрерывные переменные при нормальном распределении описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; категориальные данные представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для сравнения непрерывных переменных, значения которых распределялись нормально использовался тест Стьюдента. Сравнительный анализ категориальных переменных осуществлялся с использованием точного теста Фишера или критерия Хи-квадрат, или критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Двустороннее значение  $p$  меньше 0.05 считалось статистически значимым. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

## Результаты исследования и обсуждение

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В первой группе включено 68 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 73 лет, среди которых было 46 женщин (68%) и 22 мужчины (32%). Средний возраст пациентов составил  $45,58 \pm 13,19$  лет. Соотношение мужчины/женщины 1:2. Во второй группе включено 68 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 76 лет, среди которых было 51 женщина (75%) и 17 мужчин (25%). Средний возраст пациентов составил  $49,38 \pm 15,31$  лет. Соотношение мужчины/женщины 1:3.

Все пациенты имели симптомы диспепсии. В первой группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 32,4% больных ( $n=22$ ). Эрозивный гастрит был установлен у 22% пациентов ( $n=15$ ), гиперпластический гастрит – 10,2% ( $n=7$ ), язвенная болезнь (ЯБ) желудка – 7,4% ( $n=5$ ), ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 7,4% ( $n=5$ ), ЯБ желудка и ДПК – 2,9% ( $n=2$ ), геморрагический гастрит – 1,5% ( $n=1$ ). Некоторые пациенты от проведения ЭГДС воздерживались, в связи с чем, был выставлен клинический диагноз «диспепсия неуточненная» (16,2%,  $n=11$ ). Во второй группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования также явился поверхностный гастрит – 32,4% больных ( $n=22$ ). Эрозивный гастрит был установлен у 29,4% пациентов ( $n=20$ ), гиперпластический гастрит – 8,8% ( $n=6$ ), ЯБ ДПК – 11,8% ( $n=8$ ), ЯБ желудка – 4,4% ( $n=3$ ), ЯБ желудка и ДПК – 1,5% ( $n=1$ ), атрофический гастрит – 1,5% ( $n=1$ ). Диспепсия неуточненная была установлена у 10,2% ( $n=7$ ) пациентов. Количество пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в первой группе составило 53% ( $n=36$ ), среднее значение ИМТ  $25,75 \pm 4,63$ , а во второй – 62% ( $n=42$ ), среднее значение ИМТ  $25,82 \pm 4,92$ . Курящих пациентов в первой группе было 14,7% ( $n=10$ ), а во второй – 25% ( $n=17$ ). Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по демографическим характеристикам, ИМТ, статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и эндоскопическим данным не было выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе сопутствующей и предшествующей антимикробной терапии были выявлены следующие данные. В первой группе ацетилсалициловую кислоту продолжал принимать 1 (1,5%) пациент. У 6 больных прием данного препарата был отменен в связи с выявленными эрозиями и язвами желудка и ДПК. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 4 (6%) пациента, гипотензивные лекарственные средства – 5 (7,4%), статины – 5 (7,4%). Предшествующий прием антимикробных препаратов (АМП) отметили 10 (14,7%) больных. Азитромицин принимали 5 (7,3%) пациентов, цефтриаксон – 1 (1,5%), амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%), ципрофлоксацин – 1 (1,5%), кларитромицин и ципрофлоксацин – 1 (1,5%), цефтриаксон и амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%). Во второй группе ацетилсалициловую кислоту принимал 1 (1,5%) пациент, НПВП – 2 (3%), гипотензивные – 9 (13,2%) и статины – 2 (3%). Предшествующий прием АМП отметили 12 (17,6%) больных. Азитромицин принимали 4 (6%) пациентов, амоксициллин клавуланат – 2 (3%), азитромицин и ципрофлоксацин – 1 (1,5%), азитромицин и амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%), левофлоксацин – 1 (1,5%), рифаксимин – 1 (1,5%), кларитромицин – 1 (1,5%). При сравнении обеих групп пациентов по особенностям сопутствующей и предшествующей антимикробной химиотерапии статистически значимых различий не было выявлено (табл. 2).

При анализе сроков предшествующей антимикробной терапии в первой группе антибиотики за 1 месяц перед участием в исследовании принимали 4 (6%) пациента, за 3 месяца – 2 (3%), за 4 месяца – 1 (1,5%), за 6 месяцев – 2 (3%) и за 7 месяцев – 1 (1,5%). Во второй группе антибиотики за 1 месяц перед участием в исследовании принимали 6 (8,8%) пациентов, за 3 месяца – 3 (4,4%) и за 4 месяца – 3 (4,4%).

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование

	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Пол, n (%)			p=0,344
Мужчины	22 (32%)	17 (25%)	
Женщины	46 (68%)	51 (75%)	
Возраст (M±SD), лет	45,58±13,19	49,38±15,31	p=0,124
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,75±4,63	25,82±4,92	p=0,457
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	36 (53%)	42 (62%)	p=0,299
Курение, n (%)	10 (14,7%)	17 (25%)	p=0,133
Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%):			
– Диспепсия	67 (98,5%)	62 (91,2%)	p=0,064
– Диспепсия + Изжога	1 (1,5%)	6 (8,8%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	22 (32,4%)	22 (32,4%)	p=1,000
Эрозивный гастрит	15 (22%)	20 (29,4%)	p=0,327
Гиперпластический гастрит	7 (10,2%)	6 (8,8%)	p=1,000
Язвенная болезнь желудка	5 (7,4%)	3 (4,4%)	p=0,467
Язвенная болезнь ДПК	5 (7,4%)	8 (11,8%)	p=0,560
Язвенная болезнь желудка и ДПК	2 (2,9%)	1 (1,5%)	p=1,000
Атрофический гастрит	-	1 (1,5%)	p=0,500
Геморрагический гастрит	1 (1,5%)	-	p=0,500
Диспепсия неуточненная	11 (16,2%)	7 (10,2%)	p=0,448

Таблица 2. Характеристика сопутствующей терапии и предшествующего приема антимикробных препаратов (АМП) у пациентов, включенных в исследование

	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Сопутствующая терапия, n (%)			
Ацетилсалициловая кислота	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
НПВП	4 (6%)	2 (3%)	p=0,680
Гипотензивные	5 (7,4%)	9 (13,2%)	p=0,398
Статины	-	2 (3%)	p=0,248
Предшествующий прием АМП, n (%)	10 (14,7%)	12 (17,6%)	p=0,642
Азитромицин	5 (7,3%)	4 (6%)	p=1,000
Азитромицин+Ципрофлоксацин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Цефтриаксон	1 (1,5%)	-	p=0,500
Амоксициллин Клавуланат	1 (1,5%)	2 (3%)	p=1,000
Цефтриаксон+Амоксициллин Клавуланат	1 (1,5%)	-	p=0,500
Левифлоксацин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Амоксициллин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Рифаксимин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Ципрофлоксацин	1 (1,5%)	-	p=0,500
Кларитромицин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Кларитромицин+ Ципрофлоксацин	1 (1,5%)	-	p=0,500
Азитромицин+Амоксициллин Клавуланат	-	1 (1,5%)	p=0,500

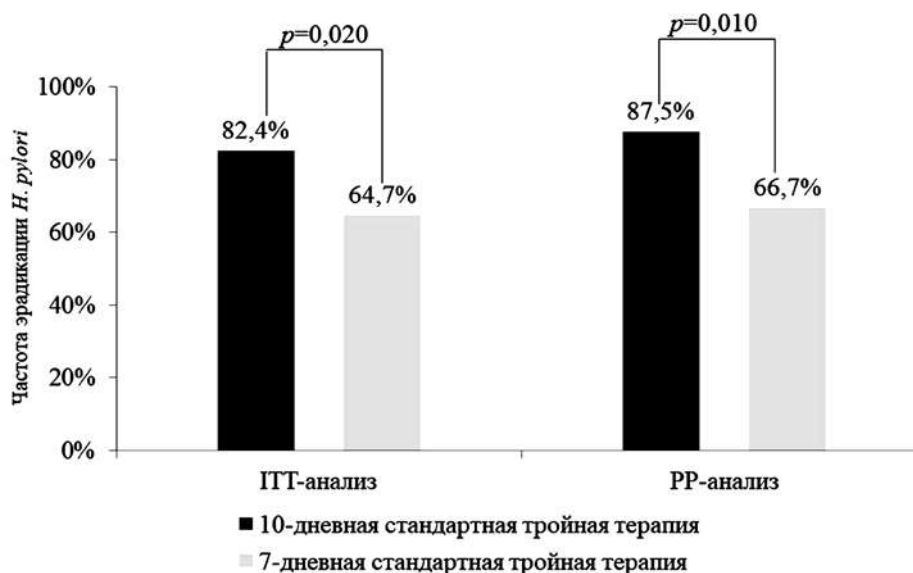
Первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с использованием инвазивных и неинвазивных методов и представлена в табл. 3.

Эффективность эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов первой группы, получавших 10-дневную стандартную тройную терапию первой линии, и второй группы, получавших 7-дневную стандартную тройную терапию первой линии, составила 82,4% (56/68) и 64,7% (44/68), а по данным РР-анализа – 87,5% (56/64) и 66,7% (44/66), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* была статистически значимо выше в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,010$ , соответственно) (рис. 2).



Таблица 3. Методы первичной диагностики *H. pylori*

Метод диагностики, n (%)	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Гистологический метод	27 (39,7%)	34 (50%)	p=0,228
Серологический метод	30 (44,1%)	29 (42,6%)	p=0,863
Гистологический метод + серологический метод	5 (7,3%)	1 (1,5%)	p=0,118
Гистологический метод + антиген в кале	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Серологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Бактериологический метод	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Гистологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	-	p=0,500
Антиген в кале	1 (1,5%)	-	p=0,500
ПЦР-РВ гастробиоптатов	1 (1,5%)	-	p=0,500
Гистологический метод + ПЦР-РВ гастробиоптатов	-	1 (1,5%)	p=0,500

Рис. 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Клиническая ремиссия (купирование симптомов заболевания) по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 86,7% (59/68) и 92,2% (59/64) пациентов первой группы и 69,1% (47/68) и 71,2% (47/66) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала статистически достоверно чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,023$  и  $p=0,002$ , соответственно) (рис. 3). У большинства больных клиническая ремиссия сопровождалась эрадикацией *H. pylori*. Так, в первой группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа, у 82,4%(56/68) и 87,5% (56/64) пациентов, во второй группе – 64,7% (44/68) и 66,7% (44/66) больных, соответственно. При этом клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* отмечалась статистически достоверно чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,006$ , соответственно).

Оценка эндоскопических изменений СОЖ в динамике была показана не всем пациентом. Однако не все пациенты, кому была рекомендована ЭГДС согласились на её проведение. Часть больных временно воздержались от исследования, что не являлось критерием исключения из исследования. ЭГДС была выполнена у 7 (10,3%) пациентов первой группы и 10 (14,7%) пациентов второй группы. Эндоскопическая ремиссия была отмечена у большинства больных, подвергшихся ЭГДС:

у 6 (8,8%) пациентов первой группы и 8 (11,7%) больных второй группы. При этом в обеих группах у большей части больных эндоскопическая ремиссия сочеталась с клинической ремиссией и эффективной эрадикацией *H. pylori*, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа, и составила, соответственно, в первой группе 7,4%(5/68) и 7,8% (5/64) пациентов, во второй группе 5,9% (4/68) и 6% (4/66) больных без статистически значимых различий между группами ( $p=0,746$  и  $p=0,006$ , соответственно).

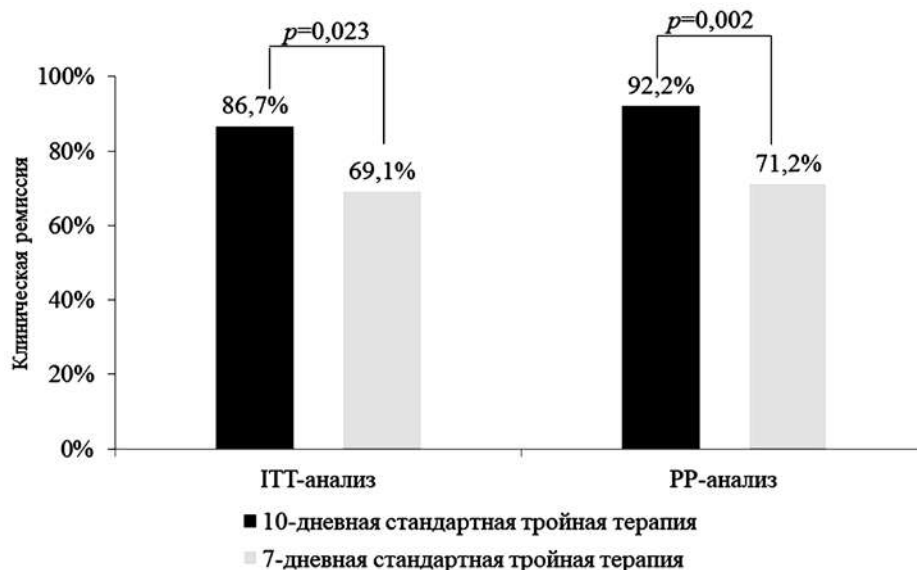


Рис. 3. Клиническая ремиссия после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Закончили исследование 94,1% (64/68) пациентов из первой группы и 97,1% (66/68) из второй группы. Четыре пациента в первой группе и 2 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Число исследуемых больных, закончивших исследование и принявших более 90% препарата, в обеих группах составило 100% (64/64 и 66/66, соответственно).

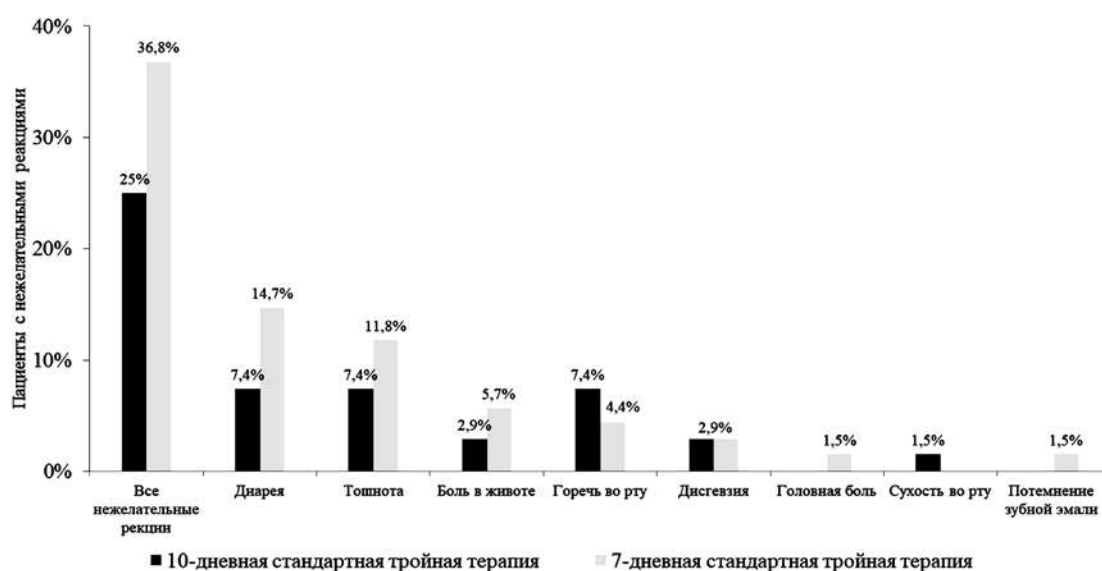
Нежелательные реакции были зарегистрированы у 17 пациентов (25%) первой группы и 25 пациентов второй группы (36,8%). Статистически значимых различий по частоте развития общего числа нежелательных реакций в обеих группах не было выявлено ( $p>0,05$ ). Возникновение диареи, тошноты, боли в животе у больных второй группы отмечались чаще, чем у пациентов первой группы, – 10,3%, 7,3% и 4,4% против 4,4%, 5,9% и 2,9%, соответственно, без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (табл. 4, рис. 4).

Нежелательные реакции явились основанием для досрочного прекращения лечения у 4 пациентов (5,9%) первой группы и 2 (2,9%) пациентов второй группы без статистически значимой разницы между группами ( $p=0,680$ ). Причинами отмены препаратов в первой группе явились боль в животе (2,9%,  $n=2$ ), горечь во рту (1,5%,  $n=1$ ), горечь во рту в сочетании с диареей (1,5%,  $n=1$ ). Причинами отмены препаратов во второй группе явились боль в животе (1,5%,  $n=1$ ) и диарея (1,5%,  $n=1$ ).

Результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке эффективности и переносимости 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии продемонстрировали низкую эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 7-дневной стандартной тройной терапии (66,7%, по данным РР-анализа) и погранично приемлемую эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной стандартной тройной терапии (87,5%, по данным РР-анализа). Оценка успеха терапии производилась по шкале эффективности эрадикации *H. pylori* с интерпретацией результатов исследования по данным РР-анализа. В соответствии с вышеуказанной шкалой, эффективность антигеликобактерной схемы считается неприемлемой, если частота эрадикации *H. pylori* составляет менее 85%, погранично приемлемой – 85-89%, хорошая –  $\geq 90\%$  и блестящая –  $\geq 95\%$  [5].

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Нежелательная реакция, n (%)	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Диарея	3 (4,4%)	7 (10,3%)	p=0,324
Тошнота	4 (5,9%)	5 (7,3%)	p=0,746
Боль в животе	2 (2,9%)	3 (4,4%)	p=0,682
Горечь во рту	3 (4,4%)	1 (1,5%)	p=0,369
Дисгевзия	2 (2,9%)	2 (2,9%)	p=1,000
Горечь во рту + диарея	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Горечь во рту + тошнота + диарея	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Тошнота + дисгевзия	-	2 (2,9%)	p=0,248
Боль в животе + диарея	-	1 (1,5%)	p=0,500
Головная боль	-	1 (1,5%)	p=0,500
Сухость во рту	1 (1,5%)	-	p=0,500
Потемнение эмали зубов	-	1 (1,5%)	p=0,500
Итого	17 (25%)	25 (36,8%)	p=0,138

Рис. 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Математическое моделирование позволяет рассчитать вероятный успех стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, если известен уровень резистентности *H. pylori* к данному антибиотику в регионе. В соответствии с данной моделью, эффективность эрадикации *H. pylori* 7-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина составит менее чем 90% при уровне устойчивости *H. pylori* к кларитромицину более 5% [5]. Полученные результаты исследования не противоречат модели выбора эмпирической антигеликобактерной терапии, предложенной D. Graham, и подтверждают, что 7-дневная терапия недостаточно неэффективна в регионе, где уровень устойчивости к кларитромицину 5,8% [1].

## Выводы

1. Десятидневная стандартная тройная антигеликобактерная терапия эффективнее, чем семидневная без увеличения числа нежелательных реакций.

2. Не рекомендуется использовать семидневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области ввиду субоптимальной частоты эрадикации *H. pylori*.
3. Применение десятидневной стандартной тройной терапии имеет погранично приемлемую эффективность и может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori*.

## Литература (references)

1. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 42-48. [Dehnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2018. – V.20, N1. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №1. – С. 55-70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – V.28, N1. – P. 55-70. (in Russian)]
3. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W. et al. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection // The American Journal of of Gastroenterology. – 2017. – V.112. – P. 212-238.
4. Flores H.B., Salvana A., Ang E.L.R. et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Gastroenterology. – 2010. – V.138. – P. 340.
5. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – V.12. – P. 177-186.
6. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // The American Journal of of Gastroenterology. – 2010. – V.105. – P. 65-73.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report // Gut. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
8. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2009. – V.2, N5. – P. 273-279.
9. Shiota S., Reddy R., Alsarraj A. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – V.13. – P. 1616-1624.
10. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – V.64. – P. 1-15.
11. Wong A.Y.S., Root A., Douglas I.J. et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study // The British Medical Journal. – 2016. – V.352. – P. 6926.
12. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – V.11, N12. – CD008337.

## Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru

УДК 616.24-002+616.233

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Семерник О.Е.<sup>1</sup>, Лебеденко А.А.<sup>1</sup>, Демьяненко А.В.<sup>2</sup>, Семерник И.В.<sup>2</sup>, Атабаева М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Россия, Ростов-на-Дону, 344006, ул. Большая Садовая, 105/42

### Резюме

**Цель.** Изучить информативность современных методов диагностики бронхолегочной патологии у детей.

**Методика.** Проведено комплексное обследование 137 детей, поступивших с клинической симптоматикой поражения бронхолегочной системы. Все больные были разделены согласно установленному диагнозу на 4 группы: I группа – пациенты с вефицированной внебольничной пневмонией 27 (19,71%) человек, II группа – больные с острым риноларинготрахеобронхитом 13 (9,49%), III – дети с обструктивным бронхитом 86 (62,77%) и IV – с острым простым бронхитом – 11 (8,01%) детей.

**Результаты.** Установлено, что отягощенный преморбидный фон имеет большинство пациентов. Результаты объективного обследования больных показали, что у подавляющего большинства детей повышение температуры тела было до субфебрильных цифр (83,2%). Характер температурной кривой не имеет достоверных отличий среди пациентов всех групп. Жалобы на кашель были зарегистрированы у 134 детей (97,8%), на затрудненное дыхание у 67 (48,9%) обследованных пациентов. Подробный анализ результатов лабораторного обследования показал, что показатели гемограммы и биохимического анализа крови не имеют достоверно значимых отличий среди всех групп больных. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки было проведено 88,89% больных, при этом у 18,48% обследованных патологических изменений не зарегистрировано, тогда как у 19,71% отмечались инфильтративные изменения легочной паренхимы, у 81,52% – усиление легочного рисунка и его деформация в медиабазальной зоне.

**Заключение.** Наиболее информативным методом, позволяющим диагностировать заболевания бронхолегочной системы, является рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

**Ключевые слова:** диагностика, бронхолегочная система, заболевания, дети

## INFORMATION VALUE OF COMPLEX EXAMINATION OF CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DISEASES

Semernik O.E.<sup>1</sup>, Lebedenko A.A.<sup>1</sup>, Demyanenko A.V.<sup>2</sup>, Semernik I.V.<sup>2</sup>, Atabaeva M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskij per., 344022, Rostov-na-Donu, Russia

<sup>2</sup>Southern Federal University, 105/42, Bolshaya Sadovaja St., 344006, Rostov-na-Donu, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the information content of modern methods for the diagnosis of bronchopulmonary diseases in children.

**Methods.** A comprehensive examination of 137 children admitted with clinical symptoms of bronchopulmonary system lesions was conducted. According to the established diagnosis all patients were divided into 4 groups: Group I – patients with community-acquired pneumonia – 27 (19.71%) people, Group II – patients with acute rhinolaryngotracheobronchitis 13 (9.49%), III – children with obstructive bronchitis 86 (62.77%) and IV – with acute simple bronchitis – 11 (8.01%) children.

**Results.** It was established that the burdened premorbid background was registered in the majority of patients. The results of an objective examination of patients showed that the vast majority of children had an increase of body temperature to subfebrile values (83.2%). The nature of the temperature curve did not have significant differences among patients of all groups. Complaints of cough were registered in 134 children (97.8%), difficulty breathing in 67 (48.9%) of the examined patients. A detailed analysis of the

results of the laboratory examination revealed that the hemogram and biochemical blood test did not have significant differences among all groups of patients. X-ray examination of the chest organs was carried out in 88.89% of patients, while 18.48% of the examined pathological changes were not registered, while 19.71% patients had infiltrative changes in the pulmonary parenchyma, in 81.52% there was an increase in the pulmonary pattern and deformation in the media base zone.

**Conclusion.** The most informative method of the bronchopulmonary system diseases diagnosis is x-ray examination of the chest.

*Keywords:* diagnosis, bronchopulmonary system, diseases, children

## Введение

Несмотря на многочисленные исследования, разработанные стандарты лечения и клинические рекомендации, проблемы диагностики и терапии детей с острой бронхолегочной патологией по-прежнему находятся в центре внимания врачей различных специальностей. Особенно высок удельный вес острых бронхолегочных заболеваний в структуре заболеваемости и смертности детей раннего возраста [3, 4, 6]. Причем на первом месте стоит заболеваемость бронхитами и пневмониями. Многообразие этиологических факторов и клинических форм заболеваний не всегда позволяет вовремя поставить диагноз и назначить адекватное лечение. К сожалению, в последние годы увеличилась частота малосимптомных и тяжелых форм заболеваний, которые трудно поддаются дифференциальной диагностике и требуют назначения эмпирической терапии до определения этиологических факторов [7, 10]. В связи с этим важно проведение комплексного обследования пациентов с бронхолегочной патологией с применением современных методов диагностики.

Если говорить о воспалительных заболеваниях бронхов (бронхитах) у детей, то следует отметить, что их диагностика преимущественно основывается на результатах объективного обследования больного (субфебрильная температура, диффузный характер хрипов при аускультации, характерные перкуторные изменения и др.). В то же время, диагностика воспалительных заболеваний паренхимы легких (внебольничной пневмонии) на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями: сочетание лихорадки, тахипноэ/диспноэ, характерных локальных физикальных данных наблюдается лишь в 50-70% случаев [1, 7]. При этом важно отметить, что не всегда отсутствие выраженной клинической симптоматики позволяет исключить диагноз, для этого требуется применение дополнительных методов обследования [9]. В связи с этим большой практический интерес представляет изучение информативности современных методов диагностики бронхолегочной патологии у детей.

## Методика

На базе детской городской больницы №2 проведено комплексное обследование 137 детей, поступивших с клинической симптоматикой поражения бронхолегочной системы. Все больные были разделены согласно установленному диагнозу на 4 группы: I группа – пациенты с вефицированной внебольничной пневмонией 27 (19,71%) человек, II группа – больные с острым риноларинготрахеобронхитом 13 (9,49%), III – дети с обструктивным бронхитом 86 (62,77%) и IV – с острым простым бронхитом - 11 (8,01%) детей. В данное исследование были включены пациенты в возрасте от 1 мес. до 17 лет. В группе больных преобладали лица мужского пола – 54,74%, тогда как женского составили – 45,26%.

Всем включенным в исследование детям выполнено полное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям [2, 5]. Обследование пациентов проводилось с соблюдением всех этических норм. В исследование включены только пациенты, подписавшие самостоятельно (старше 15 лет) или с помощью законных представителей, информированное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью ряда специализированных программ Microsoft Office, а также «STATISTICA 12.0». Определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), среднюю ошибку арифметической (m). Для сравнения количественных величин в группе больных и контрольной использовали коэффициент Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Комплексный анализ анамнестических данных установил, что отягощенный преморбидный фон имели большинство пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией (табл. 1).

Таблица 1. Результаты анализа анамнестических данных пациентов с бронхолегочной патологией

Факторы	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
Недоношенность	7,4%	15,38%	17,44%	27,27%	16,06%
Осложненное течение беременности	33,33%	38,46%	37,21%	18,18%	28,47%
Низкая масса тела при рождении	7,4%	23,08%	8,14%	36,36%	11,68%
Роды путем кесарева сечения	29,63%	23,08%	40,7%	18,18%	35,04%
Искусственное вскармливание	25,9%	30,77%	23,26%	9,09%	23,36%
Перенесенные инфекционные заболевания (ветряная оспа, коклюш, краснуха и др.)	18,52%	7,69%	9,3%	36,36%	13,14%
Перенесенные оперативные вмешательства	11,11%	7,69%	6,98%	18,18%	8,76%
Хронические заболевания верхних дыхательных путей (хронический аденоидит)	33,33%	30,77%	16,28%	27,27%	16,06%
Отягощенный аллергоанамнез	29,63%	30,77%	32,56%	18,18%	30,66%
Сопутствующая патология со стороны других органов и систем	100%	84,62%	45,35%	54,54%	60,58%

При этом анализ сопутствующей патологии показал, что в группе пациентов с патологией верхних дыхательных путей гораздо чаще отмечается отягощенный аллергоанамнез (около трети всех обследованных пациентов – 30,77% среди больных острым риноларинготрахеобронхитом и 32,56% – в группе детей с обструктивным бронхитом). Также следует отметить высокий процент сопутствующей патологии в I и II группах обследованных детей (рис. 1).

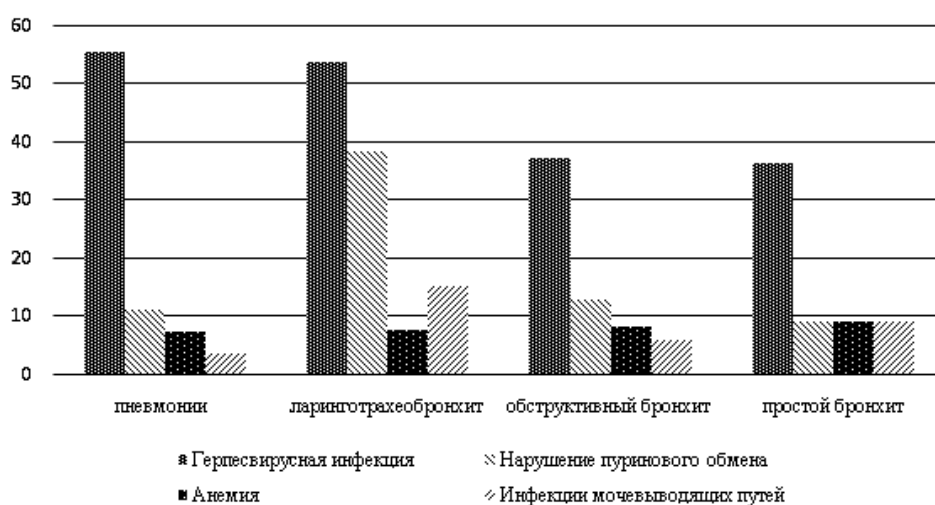


Рис. 1. Встречаемость сопутствующей патологии у обследованных больных с поражением бронхолегочной системы (%)

Результаты объективного обследования больных показали, что у подавляющего большинства детей повышение температуры тела было до субфебрильных цифр (83,2%). При этом следует отметить, что характер температурной кривой не имел достоверных отличий среди пациентов всех групп.

Жалобы на кашель были зарегистрированы у 134 детей (97,8%), на затрудненное дыхание у 67 (48,9%) обследованных пациентов. Важно отметить, что затрудненное дыхание наиболее часто отмечалось в III группе (61,63%), тогда как в I (27,27%) и IV (37,04%) группах этот показатель был значительно ниже. Эти данные сопоставимы со степенью дыхательной недостаточности (ДН), установленной врачом при объективном обследовании пациентов. Так, среди больных, с установленным диагнозом внебольничная пневмония ДН 2 степени была зарегистрирована у 4 (14,81%) человек, тогда как среди пациентов с обструктивным бронхитом – ДН1 отмечена у 79

(91,86%) детей, ДН2 – у 5 (8,93%) человек. В остальных группах обследованных пациентов ДН не отмечалось.

Также была проанализирована продолжительность заболевания детей до поступления в стационар. Установлено, что наибольшие показатели отмечались у детей IV группы – в среднем 8 дней, тогда как в I (5,56 дней), II (5,77 дней), III (4 дней) группах этот показатель был примерно одинаков. Детальный анализ результатов лабораторного обследования установил, что показатели гемограммы и биохимического анализа крови не имеют достоверно значимых отличий среди всех групп больных, а также отсутствует достоверная корреляционная зависимость между степенью тяжести заболевания и выраженностью изменений данных показателей (табл. 2)

Таблица 2. Данные дополнительных методов обследования пациентов с бронхолегочной патологией

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
Гемоглобин, г/л	127,41±16,19	127,77±13,63	123,62±11,50	123,73±19,48
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,83±0,52	4,84±0,46	8,10±18,20	22,71±39,95
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,14±3,13	10,00±6,55	12,53±17,88	16,50±28,93
Палочкоядерные, %	8,70±7,51	6,85±4,58	5,27±5,23	4,73±4,15
Сегментоядерные, %	40,00±16,14	43,69±14,74	33,26±17,48	40,64±17,63
Лимфоциты, %	41,93±18,76	38,77±12,74	52,05±18,74	47,73±19,63
Моноциты, %	6,44±2,91	8,15±3,53	6,9±3,53	4,82±1,94
СОЭ, мм/ч	16,27±11,96	12,33±10,65	7,75±7,26	10,18±11,26
Билирубин общий, мкмоль/л	7,00±1,35	6,25±1,70	6,49±1,28	5,60±0,00
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,35±0,22	1,52±1,04	1,28±0,18	1,20±0,00
Билирубин не прямой, мкмоль/л	5,60±1,15	4,75±1,73	5,23±1,11	4,40±0,00
АСТ, Ед/л	42,31±11,47	38,00±18,00	43,57±12,76	48,00±0,00
АЛТ, Ед/л	20,24±10,54	17,60±8,01	29,88±19,76	22,65±12,10
Глюкоза, ммоль/л	2,72±1,82	3,60±0,85	4,32±1,32	4,01±0,96

На основании полученных нами данных установлено, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки было проведено 88,89% больных, при этом у 18,48% обследованных патологических изменений не зарегистрировано, тогда как у 19,71% отмечались инфильтративные изменения легочной паренхимы, у 81,52% – усиление легочного рисунка и его деформация в медиабазальной зоне. Среди пациентов с верифицированным диагнозом внебольничная пневмония очаговые формы поражения легочной ткани выявлены у 3 (11,11%) больных, сегментарные – у 17 (62,96%) [причем преимущественно они локализовались с правой стороны в области S3-5], полисегментарные были зарегистрированы – у 4 (14,82%) больных.

При сравнении клинических, лабораторных и инструментальных данных все случаи полисегментарной пневмонии сопровождались ДН I, II степени, лейкоцитозом, значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением СОЭ (16,27±11,96), максимально до 46 мм/ч. При сегментарных пневмониях ДН I степени зарегистрирована у 22,22% детей, при этом воспалительные изменения в общем анализе крови отмечались не у всех больных (100%). Если говорить об очаговых поражениях легочной паренхимы, то в данной группе пациентов ДН, лейкоцитоза и повышения СОЭ зарегистрировано не было.

Большинству обследованных пациентов проведен иммуноферментный анализ крови для определения маркеров оппортунистических инфекций [8]. Установлено, что 15,33% пациентов являются носителями вируса герпеса простого типа, 37,97% больных – цитомегаловирусной инфекции и 21,17% детей – вируса Эбштейн- Барра (рис. 2). При рассмотрении каждой группы в отдельности, оказалось, что наибольшее число носителей герпесвирусных инфекций зарегистрировано в I и II группах обследованных пациентов. Важно отметить, что наиболее часто именно эти дети имели сопутствующую хроническую патологию со стороны верхних дыхательных путей (хронический аденоидит, тонзиллит и др.) и более тяжелые проявления дыхательной недостаточности.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что изменения в общем и биохимических анализах крови при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы обладают низкой диагностической ценностью. А наиболее достоверным методом диагностики по-прежнему остается рентгенография органов грудной клетки. Однако, следует отметить, что проведение рентгенографического исследования невозможно у всех пациентов с бронхолегочной патологией («Стандарт первичной медико-санитарной помощи при пневмонии МЗ РФ», 2012).



Также, данный метод диагностики не является безопасным для растущего детского организма (из-за имеющейся лучевой нагрузки его частое проведение невозможно). В связи с этим в настоящее время остро стоит вопрос разработки современных малоинвазивных методов диагностики, позволяющих точно верифицировать патологию бронхолегочной системы и вовремя назначить лечение больному [9]. Внедрение данных методов в практику врачей первичного звена позволит избежать гипо/гипердиагностики заболеваний и своевременно назначать соответствующую терапию.

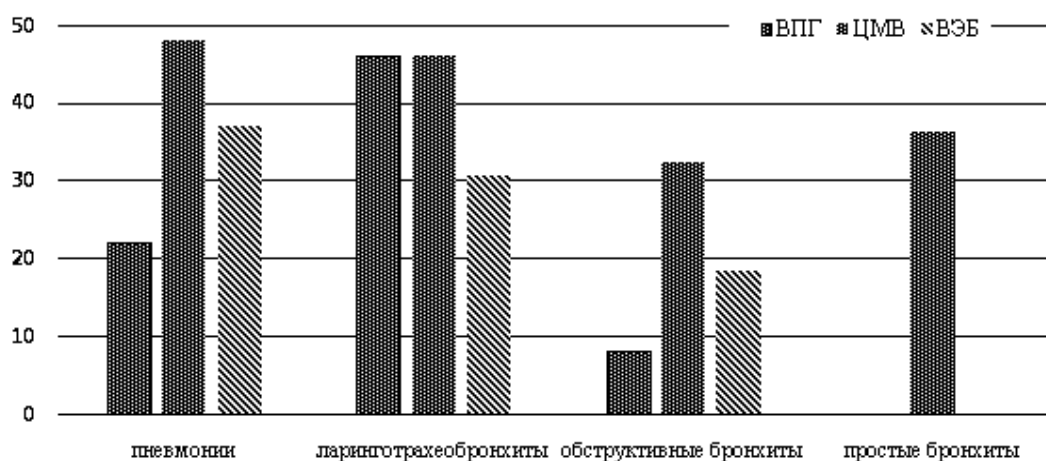


Рис. 2. Частота носительства герпесвирусных инфекций в исследуемых группах больных (%)

## Заключение

Проведенное комплексное обследование детей с бронхолегочной патологией показало, что большинство обследованных пациентов имеет отягощенный преморбидный фон. Также стоит отметить высокий процент сопутствующей патологии со стороны других органов и систем, зарегистрированных у больных. Наиболее информативным методом, позволяющим в настоящее время точно диагностировать заболевание, является рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Тяжесть клинического течения заболевания в большинстве случаев обусловлена наличием отягощенного аллергологического анамнеза, сопутствующей хронической патологии, а также поздним обращением пациентов за медицинской помощью.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-37-20045/18.*

## Литература (references)

1. Боконбаева С.Дж., Апсаматова Н.М. Клинические особенности течения острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – №2. – С. 62-65. [Bokonbaeva S.Dzh., Apsamatova N.M. *Vestnik KGMA im. I.K. Ahunbaeva*. Bulletin of the KSMA them. I.K. Akhunbayeva. – 2016. – N2. – P. 62-65. (in Russian)]
2. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с. [Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej. *Klinicheskie rekomendacii*. Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. – Moscow: Original layout, 2015. – 64 p. (in Russian)]
3. Колосова Н.Г. Бронхиты у детей: этиология, диагностика, осложнения и лечение // Поликлиника. – 2016. – №4(2). – С. 40-43. [Kolosova N.G. *Poliklinika*. Polyclinic. – 2016. – N4(2). – P. 40-43. (in Russian)]
4. Лебеденко А.А. Кашель у детей. Единство теории и практики. – РнД: Медиа-Полис, 2014. – 208 с. [Lebedenko A.A. *Kashel' u detej. Edinstvo teorii i praktiki*. Cough in children. Unity of theory and practice. – RnD: Media Policy, 2014. – 208 p. (in Russian)]
5. Острые бронхиты у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России. – 2018. – 27 с. [Ostrye bronhity u detej. *Klinicheskie rekomendacii Sojuza pediatrov Rossii*. Acute bronchitis in children. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia. – 2018. – 27 p. (in Russian)]

6. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Научно–практическая программа. – М.: Медицина, 2002. – 24 с. [*Ostrye respiratornye zabolevaniya u detej. Lechenie i profilaktika. Nauchno–prakticheskaya programma. Acute respiratory infections in children. Treatment and Prevention. Scientific and practical program.* – Moscow: Medicine, 2002. – 24 p. (in Russian)]
7. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2012. – №4. – С. 121-125. [Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu. et al. *ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology. – 2012. – N4. – P. 121-125. (in Russian)]
8. Семерник И.В., Демьяненко А.В., Семерник О.Е., Лебеденко А.А. Неинвазивный метод диагностики бронхолегочных заболеваний у пациентов всех возрастов на основе микроволновых технологий // Материалы конференции IEEE Russia 2017 для молодых исследователей в области электротехники и электроники, ElConRus 2017. – 2017. – С. 78-81. [Semernik I.V., Dem'yanenko A.V., Semernik O.E., Lebedenko A.A. *Materialy konferencii IEEE Russia 2017 dlja molodyh issledovatelej v oblasti jelektrotehniki i jelektroniki, ElConRus 2017*. Proceedings of the IEEE Russia 2017 conference for young researchers in the field of electrical engineering and electronics, ElConRos 2017. – 2017. – P. 78-81. (in Russian)]
9. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с. [Tatochenko V.K. *Bolezni organov dyhaniya u detej: prakticheskoe rukovodstvo*. Respiratory diseases in children: a practical guide. – Moscow: Pediatr, 2012. – 480 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Семерник Ольга Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: semernick@mail.ru

*Лебеденко Александр Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: leb.rost@rambler.ru

*Демьяненко Александр Викторович* – кандидат технических наук, доцент кафедры антенн и радиопередающих устройств ФГАОУ ВО «Южный Федеральный Университет». E-mail: demalex@inbox.ru

*Семерник Иван Владимирович* – кандидат технических наук, ассистент кафедры антенн и радиопередающих устройств ФГАОУ ВО «Южный Федеральный Университет». E-mail: ione7nick@yandex.ru

*Атабаева Макка Вахаевна* – ординатор кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: makka\_atabaeva@mail.ru

УДК 616.72-018.3-002-07:612.018

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

© Кабалык М.А., Невзорова В.А.

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

### Резюме

**Цель.** Провести анализ полиморфных вариантов генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) и их роли в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и остеоартрита (ОА)

**Методика.** В исследование включены 140 пациентов с ОА в возрасте Me 63,1 (Q25-55,4; Q75-76,8]. Среди них было 112 женщин (80%). В качестве группы контроля в исследование были включены 90 больных без ОА в Me 59,4 (Q25-51,1; Q75-72,8], среди которых женщин было 60 человек (70%). Абсолютный сердечно-сосудистый риск определяли по шкале SCORE. Выраженность боли определяли по визуальной (цифровой) аналоговой шкале боли (ВАШ). Физическую дисфункцию оценивали по шкале WOMAC. Генетический материал получали из лейкоцитов периферической крови с помощью выделения ДНК. Однонуклеотидный полиморфизм генов EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Группа больных ОА статистически значимо не отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 от группы сравнения. Однако генотип GG статистически значимо чаще встречался у лиц без ОА. Группа больных ОА статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса C/T гена GPX4 от группы сравнения. Установлено, что присутствие аллеля C гена GPX4 является фактором риска ОА. Частоты гетерозиготных генотипов C/T гена GPX4 значимо различались у пациентов с разным кардиоваскулярным риском. Так, у больных с высоким риском статистически значимо более часто встречался CC генотип. Генотип TT гена GPX4, напротив, достоверно чаще встречался у больных с умеренным риском ССЗ. Присутствие аллеля C гена GPX4 является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у больных ОА.

**Заключение.** Присутствие аллеля C и генотипа TT гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** остеоартрит, остеоартроз, сердечно-сосудистый риск, боль, SCORE, оксидативный стресс

## POLYMORPHISMS OF GENES FOR OXIDATIVE STRESS IN OSTEOARTHRITIS WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Kabalyk M.A., Nevzorova V.A.

Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to analyze polymorphic variants of oxidative stress genes (EPAS1, GPX4) and their role in the development of cardiovascular comorbidity and osteoarthritis (OA).

**Methods.** The study included 140 patients with OA aged Me 63.1 (Q25-55.4; Q75-76.8). Among them, there were 112 women (80%). As a control group, 90 patients without OA were included in the study group. Me 59.4 (Q25-51.1; Q75-72.8], among which there were 60 women (70%). Absolute cardiovascular risk was determined using the SCORE scale. Pain intensity was determined using a visual (digital) analog pain scale (VAS). Physical dysfunction was assessed using the WOMAC scale. Genetic material was obtained from peripheral blood leukocytes using DNA extraction. Single nucleotide polymorphism genes EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) were investigated using real-time polymerase chain reaction.

**Results.** The group of patients with OA is not statistically significantly different in the frequency distribution of alleles of the polymorphic G/A locus of the EPAS1 gene from the comparison group. However, the GG genotype was statistically significantly more common in individuals without OA. The

group of patients with OA is statistically significantly different in the frequency distribution of the alleles of the polymorphic C718T locus of the GPX4 gene from the comparison group. The presence of the C GPX4 gene allele has been found to be a risk factor for OA. The frequencies of heterozygous C718T genotypes of the GPX4 gene differed significantly in patients with different cardiovascular risk. Thus, in patients with high risk, the SS genotype was statistically significantly more frequent. The TT genotype of the GPX4 gene, by contrast, was significantly more common in patients with a moderate risk of CVD. The presence of the C allele GPX4 gene is a high cardiovascular risk factor in patients with OA.

**Conclusion.** The presence of the C allele and the TT genotype of the GPX4 gene (rs713041) is a risk factor for OA and high cardiovascular risk.

*Keywords:* osteoarthritis, osteoarthrosis, cardiovascular risk, pain, SCORE, oxidative stress

## Введение

Остеоартрит (остеоартроз, ОА) является широко распространённым дегенеративно-воспалительным заболеванием синовиальных суставов, в основе которого лежит клеточный стресс и неадаптивные регенеративные процессы в тканях синовиальных суставов [2]. Имеются веские доказательства того, что в основе патогенеза ОА лежит оксидативный стресс, запускающий местный каскад активации факторов транскрипции матриксных металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов [14]. В частности, показано, что у больных ОА активация индуцированного оксидативным стрессом ингибитора роста 1 (OSGIN-1) ассоциирована со структурной прогрессией остеоартрита [3]. Большая роль в активации оксидативного стресса отводится индуцируемому гипоксией фактору-2 альфа (HIF2 $\alpha$ ), который является активатором ядерного фактора транскрипции кВ (NF-kB) – участника тканевого ремоделирования при ОА [11]. Активация HIF2 $\alpha$  приводит к тканевой экспрессии интерлейкина 1, оксида азота, дезинтегрин и матриксных металлопротеиназ [14].

Ингибитором оксидативного стресса выступает система глутатионпероксидаз. Снижение активности ферментов антиокислительной защиты приводит к усилению индукции оксидативных факторов, тканевому повреждению и апоптозу хондроцитов [5]. Нарушение тканевой регуляции оксидативных процессов способно приводить к развитию и прогрессированию ОА [6].

Последние годы ведётся активная дискуссия о кардиоваскулярных факторах развития ОА. В частности показано, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия принимают и системное сосудистое ремоделирование принимают непосредственное участие в неадаптивном ремоделировании тканей суставов при ОА [1]. В связи с этим выдвинуто предположение о способности факторов сердечно-сосудистой коморбидности активировать оксидативный стресс [3]. Однако остаётся открытым вопрос о генетической гетерогенности и взаимосвязях кардиоваскулярных триггеров при ОА.

Цель исследования – провести анализ полиморфных вариантов генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) и их роли в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и остеоартрита.

## Методика

В исследование включены 140 пациентов с ОА в возрасте Me 63,1 (Q25-55,4; Q75-76,8). Среди них было 112 женщин (80%). В качестве группы контроля в исследование были включены 90 больных без ОА в Me 59,4 (Q25-51,1; Q75-72,8), среди которых женщин было 60 человек (70%). Группа больных ОА и группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз ОА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1991 г. Абсолютный сердечно-сосудистый риск определяли по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Поскольку все пациенты с ОА, включённые в исследование, имели более чем 5% суммарный сердечно-сосудистый риск, градацию проводили следующим образом: 6-10% соответствовало высокому риску, 11% и более – очень высокому риску. Больных, принесших в прошлом инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, имеющих сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца относили к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых событий.

В рамках исследования оценивали выраженность клинических проявлений ОА. Выраженность боли определяли по визуальной (цифровой) аналоговой шкале боли (ВАШ). По этому показателю разделяли на 2 группы: умеренная боль 1-5 см из 10, выраженная – 6-10 см из 10. Физическую дисфункцию оценивали по шкале WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities

Osteoarthritis Index). По этому параметру больных разделяли на 2 подгруппы: умеренная дисфункция при сумме баллов от 1 до 120, выраженная 121 и выше.

Все пациенты проживают в Приморском крае и являются этнически русскими. Исследование было одобрено междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Генетический материал получали из лейкоцитов периферической крови с помощью выделения ДНК колоночным методом с использованием реактивов «К-Сорб» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией изготовителя. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) генов EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием интеркалирующего красителя и примеров («Синтол», Россия) согласно инструкции изготовителя. Реакцию ПЦР-РВ проводили с использованием термоциклера (амплификатора) PikoReal 96 («Thermo Scientific», Финляндия).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы Statistica v.6.0. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий в распределении частот аллелей, генотипов и фенотипов между группами определяли по критерию  $\chi^2$  с коррекцией Йетса. В случае попарного сравнения выборок по частоте одного признака использовали точный Фишера. При статистическом анализе результатов определяли частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ95%). Вычисление ОШ проводили по методу Вульфа-Холдейна.

## Результаты исследования

Проанализированы полиморфизмы генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) у больных с ОА и группе сравнения (табл. 1). По локусам G/A гена EPAS1 (rs1867785), C718T гена GPX4 (rs713041) отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в изученных группах больных и здоровых индивидов обнаружено не было.

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом и в группе сравнения

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p ( $\chi^2$ )
	остеоартрит (n=140)	Группа сравнения (n=90)		
EPAS1 G/A				
GG	58 (41,2)	51 (56,7)*	0,54 (0,32-0,92)	0,02 (5,10)
GA	63 (45,0)	29 (32,2)	1,72 (0,99-2,99)	0,05 (3,72)
AA	19 (13,7)	10 (11,1)	1,26 (0,55-2,84)	0,58 (0,30)
G	179 (63,9)	131 (72,8)	0,92 (0,63-1,35)	0,67 (0,18)
A	101 (36,1)	68 (27,2)	1,09 (0,74-1,59)	0,67 (0,18)
GPX4 C718T				
CC	52 (37,1)	26 (28,8)	1,11 (0,65-1,91)	0,25 (1,32)
CT	68 (48,6)	41 (45,6)	1,23 (0,69-2,20)	0,76 (0,09)
TT	20 (14,3)	23 (25,6)*	0,45 (0,18-1,11)	0,03 (4,58)
C	172 (61,4)	93 (51,7)*	1,39 (1,04-1,98)	0,03 (4,26)
T	108 (38,6)	87 (48,3)*	0,78 (0,50-1,19)	0,03 (4,26)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Показано, что группа больных ОА статистически значимо не отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785) от группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Это обусловлено одинаковой частотой аллелей G (63,9% против 72,8%,  $\chi^2=0,18$ ,  $p=0,67$ ) и A (36,1% против 27,2%,  $\chi^2=0,18$ ,  $p=0,67$ ). Однако генотип GG статистически значимо чаще встречался у лиц без ОА ( $\chi^2=5,10$ ,  $p=0,02$ ; ОШ=0,54, 95%ДИ 0,32-0,92).

Группа больных ОА статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса C718T гена GPX4 (rs713041) от группы сравнения ( $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,03$ ). Это обусловлено высокой частотой гомозиготного генотипа TT в группе сравнения (14,3% против 25,6%,  $\chi^2=4,58$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом, установлено, что присутствие аллеля C гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА (ОШ=1,39 95%ДИ 1,04-1,98).

Анализ частот генотипов и полиморфизмов изучаемых генов у больных остеоартритом в зависимости от уровня боли (табл. 2) показал, что группы больных в зависимости от боли статистически значимо не отличаются по распределению частот генотипов полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785), что обусловлено одинаковой частотой аллеля G (57,7% против 68,6%,  $\chi^2=3,47$ ,  $p=0,06$ ) и A (42,3% против 31,4%,  $\chi^2=3,47$ ,  $p=0,06$ ).

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня боли

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p ( $\chi^2$ )
	Умеренная боль (n=78)	Сильная боль (n=62)		
EPAS1 G/A				
GG	25 (32,0)	29 (46,7)	0,54 (0,27-1,07)	0,08 (3,16)
GA	40 (51,3)	27 (43,5)	1,36 (0,69-2,67)	0,36 (0,83)
AA	13 (16,7)	6 (9,8)	1,87 (0,67-5,23)	0,23 (1,44)
G	90 (57,7)	85 (68,6)	0,63 (0,38-1,03)	0,06 (3,47)
A	66 (42,3)	39 (31,4)	1,59 (0,97-2,62)	0,06 (3,47)
GPX4 C718T				
CC	27 (34,6)	25 (40,3)	0,78 (0,39-1,56)	0,49 (0,48)
CT	40 (51,3)	28 (45,2)	1,28 (0,65-2,49)	0,47 (0,52)
TT	11 (14,1)	9 (14,5)	0,97(0,37-2,50)	0,94 (0,00)
C	94 (60,3)	78 (62,9)	0,89 (0,55-1,45)	0,65 (0,20)
T	62 (39,7)	46 (37,1)	1,12 (0,68-1,82)	0,65 (0,20)

Распределение частот генотипов полиморфного локуса C718T гена GPX4 (rs713041) в группах больных в зависимости от уровня боли так же не имело статистически значимых различий, что было обусловлено одинаковой частотой аллеля C (60,3% против 62,9%,  $\chi^2=0,20$ ,  $p=0,65$ ) и T (39,7% против 37,1%,  $\chi^2=0,20$ ,  $p=0,65$ ).

Рассмотрено распределение полиморфизмов генов костного метаболизма у больных с разным уровнем функционального дефицита, измеренного по WOMAC (табл. 3). Установлено, что группа пациентов с выраженной дисфункцией суставов статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785) от группы сравнения ( $\chi^2=9,43$ ,  $p=0,003$ ). Это обусловлено высокой частотой гомозиготного генотипа GG в группе больных с умеренным функциональным дефицитом (43,9% против 25,9%,  $\chi^2=9,89$ ,  $p=0,002$ ) и достоверно более высокой частотой гетерозиготного генотипа GA в группе больных с выраженным функциональным дефицитом (36,6% против 55,2%,  $\chi^2=4,14$ ,  $p=0,04$ ). Таким образом, присутствие аллеля A гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов при ОА (ОШ=0,46, 95%ДИ 0,28-0,76).

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня функционального дефицита

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p ( $\chi^2$ )
	Умеренная дисфункция (n=82)	Выраженная дисфункция (n=58)		
EPAS1 G/A				
GG	43 (43,9)	15 (25,9)*	3,16 (1,52-6,56)	0,002 (9,89)
GA	31 (36,6)	32 (55,2)*	0,49 (0,25-0,97)	0,04 (4,14)
AA	8 (9,8)	11 (18,9)	0,46 (0,17-1,23)	0,12 (2,46)
G	117 (71,3)	62 (53,5)*	2,17 (1,31-3,57)	0,003 (9,43)
A	47 (28,7)	54 (46,5)*	0,46 (0,28-0,76)	0,003 (9,43)
GPX4 C718T				
CC	30 (36,6)	22 (37,9)	0,94 (0,47-1,89)	0,87 (0,03)
CT	39 (47,6)	29 (50,0)	1,18 (0,59-2,36)	0,78 (0,08)
TT	13 (15,8)	7 (12,1)	1,37(0,51-3,68)	0,53 (0,39)
C	99 (60,4)	73 (62,9)	0,89 (0,55-1,46)	0,66 (0,19)
T	65 (39,6)	43 (37,1)	1,11 (0,68-1,82)	0,66 (0,19)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p<0,05$

Частота генотипов полиморфного локуса С718Т гена GPX4 (rs713041) у больных ОА в зависимости от уровня функциональной недостаточности не имело статистически значимых различий, что было обусловлено одинаковой частотой аллеля С (60,4% против 62,9%,  $\chi^2=0,19$ ,  $p=0,66$ ) и Т (39,6% против 37,1%,  $\chi^2=0,19$ ,  $p=0,66$ ).

Анализ частот генотипов и полиморфизмов генов оксидативного стресса у больных ОА в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 4) показал, что группы больных в зависимости от его уровня статистически значимо не отличаются по распределению частот генотипов полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785), что обусловлено одинаковой частотой аллеля G (59,7% против 67,4%,  $\chi^2=0,18$ ,  $p=1,76$ ) и A (40,3% против 32,6%,  $\chi^2=1,76$ ,  $p=0,18$ ).

Частоты гетерозиготных генотипов С718Т гена GPX4 (rs713041) значимо различались у пациентов с разным кардиоваскулярным риском. Так, у больных с высоким риском статистически значимо более часто встречался СС генотип (29,7% против 46,9%,  $\chi^2=4,41$ ,  $p=0,03$ ). Генотип ТТ гена GPX4, напротив, достоверно чаще встречался у больных с умеренным риском ССЗ (20,3% против 6,2%,  $\chi^2=6,00$ ,  $p=0,01$ ). Присутствие аллеля С гена GPX4 (rs713041) является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у больных ОА (соответственно: ОШ=0,51, 95%ДИ 0,31-0,83).

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p ( $\chi^2$ )
	Средний риск (n=74)	Высокий риск (n=66)		
EPAS1 G/A				
GG	24 (32,4)	30 (45,4)	0,58 (0,29-1,14)	0,11 (2,49)
GA	38 (51,3)	29 (43,9)	1,35 (0,69-2,62)	0,48 (0,50)
AA	12 (16,3)	7 (10,7)	1,63 (0,60-4,43)	0,94 (0,33)
G	86 (59,7)	89 (67,4)	0,72 (0,44-1,17)	0,18 (1,76)
A	58 (40,3)	43 (32,6)	1,39 (0,85-2,29)	0,18 (1,76)
GPX4 C718T				
СС	22 (29,7)	31 (46,9)*	0,48 (0,24-0,96)	0,03 (4,41)
СТ	37 (50,0)	31 (46,9)	1,13 (0,58-2,19)	0,72 (0,13)
ТТ	15 (20,3)	4 (6,2)*	3,94 (1,24-12,56)	0,01 (6,00)
С	81 (62,4)	93 (70,4)*	0,51 (0,31-0,83)	0,007 (7,33)
Т	67 (37,6)	39 (29,6)*	1,97 (1,20-3,23)	0,007 (7,33)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p<0,05$

## Обсуждение результатов исследования

Анализ полиморфизмов генов оксидативного стресса (EPAS1 (rs1867785), С718Т гена GPX4 (rs713041)) позволил установить, что наличие аллеля А и гетерозиготного генотипа GA гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов. Это связано с тем, что ген EPAS1 кодирует индуцируемый гипоксией фактор-2 альфа (HIF2 $\alpha$ ), который принимает активизируется при гипоксии и отвечает за регуляцию транскрипции генов участвующих в регуляции оксидативного стресса [4, 13]. Кроме того, HIF2 $\alpha$  непосредственно активирует ключевой патогенетический сигнальный каскад NF- $\kappa$ B и связан с энохондральной оссификацией [11]. Известно, что HIF2 $\alpha$  экспрессируется в суставном хряще при ОА и вызывает деградацию хряща путём активации сериновых протеиназ, дезинтегрин, ADAMTS, синтазы оксида азота [14]. Ryu J.H. и соавт. (2012) показали, что высокий уровень HIF2 $\alpha$  активирует Fas-опосредованный апоптоз хондроцитов при остеоартрите [12]. Кроме того, было показано, что IL-1 $\beta$  способствует экспрессии EPAS1 в хондроцитах, способствуя развитию ОА [12]. Таким образом, наличие полиморфного варианта GA и аллеля А гена EPAS1 способствует нарушению в системе регуляции клеточного ответа на оксидативный стресс, способствует тем самым активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, деградации суставного хряща и субхондральной кости под действием цитокинов и металлопротеиназ, что в конечном итоге приводит к развитию дисфункции суставов.

Установлено также, что присутствие аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) является представителем семейства ферментов ответственных за защиту организма от окислительного стресса. GPx4 имеет большое значение в метаболизме окисленных липидов, экспрессируется практически во всех клетках млекопитающих, является внеклеточным ферментом кишечника [8]. Аллель С гена GPX4 (rs713041) связана с низкой активностью данного фермента [7]. Дефицит или низкая активность фермента GPx4 приводит к развитию ферроптоза –

запрограммированной окислительной некротической гибели клеток, характерной особенностью которого является железо-зависимое перекисное окисление липидов [5]. Отечественными учёными было показано, что полиморфизм C718T в 3'-нетранслируемой области гена GPX4 является генетическим маркером высокого сердечно-сосудистого риска у больных АГ [9]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами. С другой стороны, впервые получены данные о роли аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) в развитии ОА.

## Выводы

1. Присутствие аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска.
2. Наличие аллеля А и гетерозиготного генотипа GA гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов.

## Литература (references)

1. Кабалык М.А. Взаимосвязи сосудистого ремоделирования и структурного прогрессирования остеоартрита // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.17, №1. – С. 99-105. [Kabalyk M.A. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.17, N1. – P. 99-105 (In Russian)]
2. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011-2016 гг. Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №4. Р. 416-422. [Kabalyk M.A. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Scientific and practical rheumatology. – 2017. – V.56, N4. – P. 416-422. (In Russian)]
3. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, №5. – С. 29-35. [Kabalyk M.A. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of the modern clinical medicine. – 2017. – V.10, N5. – P. 29-35. (In Russian)]
4. Bondareva E.A., Bleer A.N., Godina E.Z. Association between G/A - Polymorphism of EPAS1 gene and the maximal level of oxygen consumption in Russian athletes // *Fiziologija Cheloveka*. – 2016. – V.42, N3. – P. 120-124.
5. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death // *Nature Chemical Biology*. – 2014. – V.10, N1. – P. 9-17.
6. Kabalyk M.A. Age-Related Aspects of the Involvement of Heat Shock Proteins in the Pathogenesis of Osteoarthritis // *Advances in Gerontology*. – 2017. – V.7, N4. – P. 276-280.
7. Méplan C., Dragsted L.O., Ravn-Haren G. et al. Association between polymorphisms in glutathione peroxidase and selenoprotein P genes, glutathione peroxidase activity, HRT use and breast cancer risk // *PLoS One*. – 2013. – V.8, N9. – P. e73316.
8. Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y. et al. Trends in oxidative aging theories // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007. – V.43, N4. – P. 477-503.
9. Polonikov A.V., Vialykh E.K., Churnosov M.I. et al. The C718T polymorphism in the 3'-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension // *Hypertension Research*. – 2012. – V.35, N5. – P. 507-512.
10. Ryu J.H., Shin Y., Huh Y.H. et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction // *Cell Death & Differentiation*. – 2012. – V.19, N3. – P. 440-450.
11. Saito T., Kawaguchi H. HIF-2 $\alpha$  as a possible therapeutic target of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010. – V.18, N12. – P. 1552-1556.
12. Sheu S.Y., Ho S.R., Sun J.S. et al. Arthropod steroid hormone (20-Hydroxyecdysone) suppresses IL-1 $\beta$ -induced catabolic gene expression in cartilage // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2015. – V.15. – P. 1.
13. Xu X.H., Huang X.W., Qun L. et al. Two functional loci in the promoter of EPAS1 gene involved in high-altitude adaptation of Tibetans // *Scientific Reports*. – 2014. – V.4. – P. 7465.
14. Yang S., Kim J., Ryu J.H. et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction // *Nature Medicine*. – 2010. – V.16, N6. – P. 687-693.

## Информация об авторах

Кабалык Максим Александрович – кандидат медицинских наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: maxi\_maxim@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – профессор, доктор медицинских наук, директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: smu.tgmu@gmail.com



УДК 616.13+616.155.18]:616.12-005.4-089.844-06

## ИЗМЕНЕНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ГЕМОЛИЗА

© Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Янушко А.В., Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

### Резюме

**Цель.** Изучение изменений вазоактивных свойств эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции коронарного шунтирования с различной степенью интраоперационного гемолиза (ИОГ).

**Методика.** Исследования проведены у 206 человек: 123 пациентов с ИБС, 44 человека группы сравнения (ИБС без коронарного шунтирования) и 39 практически здоровых лиц (контроль). Оценка степени интраоперационного гемолиза осуществлена по уровню свободного гемоглобина ( $Hb_{св}$ ). В соответствии с уровнем  $Hb_{св}$  в конце операции пациенты с коронарным шунтированием разделены на три группы: 1 – без ИОГ ( $Hb_{св} \leq 0,1$  г/л),  $n=43$ , 2 – с низким ИОГ ( $Hb_{св} > 0,1$  г/л и  $< 0,5$  г/л,  $n=42$ ), 3 – с высоким ИОГ ( $Hb_{св} \geq 0,5$  г/л,  $n=38$ ). Изучение вазоактивных свойств эндотелия проводили с помощью теста с реактивной гиперемией на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (Беларусь) в до-, и в послеоперационный период.

**Результаты.** У пациентов всех изучаемых групп в дооперационном периоде отмечалось наличие дисфункции эндотелия, которая усугублялась в послеоперационный период. Выраженное угнетение вазодилататорных свойств в послеоперационном периоде коронарного шунтирования отмечалось у пациентов третьей группы с высоким ИОГ, значение показателя изменения максимальной скорости пульсового кровотока составило  $-10,0$  ( $-17,9$ ;  $-6,6$ )%, что меньше, чем у пациентов группы без ИОГ ( $-3,7$  ( $-5,6$ ;  $-0,8$ )%,  $p < 0,001$ ) и группы с низким ИОГ ( $-4,8$  ( $-7,6$ ;  $-3,8$ )%,  $p < 0,001$ ). Наличие отрицательной корреляционной связи между изменения максимальной скорости пульсового кровотока и уровнем свободного гемоглобина в послеоперационном периоде ( $r_s = -0,79$ ) свидетельствует о негативном влиянии гемолиза на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации.

**Заключение.** Установлено неблагоприятное влияние операции коронарного шунтирования на сосудистый эндотелий у пациентов с ИБС, которое в послеоперационном периоде зависело от выраженности интраоперационного гемолиза. Полученные данные имеют значение для расширения представлений о механизмах развития осложнений операции коронарного шунтирования у пациентов с ИБС, что важно для их профилактики как в до-, так и в послеоперационный период.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, коронарное шунтирование, гемолиз

## CHANGES IN VASOACTIVE PROPERTIES IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY WITH DIFFERENT LEVELS OF INTRAOPERATIVE HEMOLYSIS

Maksimovich E.N., Pronko T.P., Yanushko A.V., Sneyzyski V.A.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Belarus

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to investigate the changes in vasoactive properties of the vascular endothelium in patients with coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass surgery (CABG) with varying degrees of intraoperative hemolysis (IOH).

**Methods.** Studies were conducted in 206 people: 123 patients with CAD and 44 people in the comparison group (CAD without CABG) and 39 healthy people (control). The assessment of the degree of IOH is made by the level of free hemoglobin (Hb). In accordance with the level of Hb at the end of the operation, patients with CABG surgery were divided into three groups: 1 – without IOH ( $Hb \leq 0,1$  g/l),  $n=43$ , 2 – with low IOH (lIOH,  $Hb > 0,1$  g/l and  $< 0,5$  g/l,  $n=42$ ), 3 – with high IOH (hIOH,  $Hb \geq 0,5$  g/l,  $n=38$ ). The study of the vasoactive properties of the endothelium was carried out using a test with reactive hyperemia on the Impekard-M hardware-software complex (Belarus) before and during the postoperative period.

**Results.** The patients of all studied groups in the preoperative period showed the presence of endothelium dysfunction, which was exacerbated in the postoperative period. A pronounced inhibition of vasodilator properties in the postoperative period of CABG was noted in patients of the third group with IOH, the value of maximum speed of pulse blood flow was 10.0 (-17.9; -6.6)%, which is less than in patients of the group without IOH (-3.7(-5.6;-0.8)%,  $p < 0.001$ ) and group with IOH (-4.8 (-7.6; -3.8)%,  $p < 0.001$ ). The negative correlation relationship between the level of maximum speed of pulse blood flow and Hb in the postoperative period ( $r_s = -0.79$ ) indicates the negative effect of hemolysis on the endothelium-dependent vasodilation.

**Conclusion** The adverse effect of CABG surgery was established on the vascular endothelium in patients with coronary artery disease, which in the postoperative period depended on the severity of intraoperative hemolysis. The obtained data are important for expanding ideas about the mechanisms of development of complications of coronary artery bypass surgery in patients with coronary artery disease, which is important for their prevention both in the pre- and postoperative period.

*Keywords:* endothelial dysfunction, coronary bypass, hemolysis

## Введение

Коронарное шунтирование, вошедшее в алгоритм лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), позволяет улучшить качество их жизни, но может сопровождаться развитием различных осложнений (инфаркт миокарда, аритмии, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), многие из которых могут приводить к летальному исходу [1].

Несмотря на внедрение новых способов оперативного вмешательства на работающем сердце, искусственное кровообращение продолжает оставаться неотъемлемой частью хирургии открытого сердца. Использование искусственного кровообращения позволяет создать оптимальные условия для выполнения операции на «сухом» сердце, поддерживая кровообращение в органах и тканях, однако имеет ряд повреждающих эффектов, таких как травматизация форменных элементов, гипероксия, гипотермия, неппульсирующий кровоток и др. [10]. Повреждение эритроцитов в аппарате ИК обусловлено турбулентностью потока крови, выраженным напряжением сдвига, действием гидродинамических сил и поверхностного натяжения. Наряду с операционно-зависимыми факторами к интраоперационному гемолизу (ИОГ) может приводить наличие пациентзависимых факторов (курение, употребление алкоголя, наследственность и др.) [3]. Исходя из имеющихся представлений о неблагоприятном влиянии факторов гемолиза (свободный гемоглобин, гем, железо) [3, 4, 7], предполагается, что оно может осуществляться через непрямые механизмы, а именно – вследствие нарушения эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации [6], создавая риск неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у кардиохирургических пациентов. Исходя из данного предположения, является важным изучение влияния ИОГ на состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов пациентов с ИБС после коронарного шунтирования.

Целью исследования явилось изучение изменений вазоактивных свойств эндотелия сосудов у пациентов с ИБС после операции коронарного шунтирования с различной степенью интраоперационного гемолиза.

## Методика

Исследования проведены у 206 человек: 123 пациентов с ИБС, 44 человека группы сравнения (ИБС без коронарного шунтирования) и 39 практически здоровых лиц (контроль). Оценка степени ИОГ осуществлена по уровню свободного гемоглобина  $Hb_{cb}$  с помощью анализатора НемоСие Plasma/Low Hb, Швеция до и после наложения шунта во время операции КШ. В соответствии с  $[Hb_{cb}]$  в плазме крови в конце операции пациенты с коронарным шунтированием разделены на три группы: группа 1 – без ИОГ ( $Hb_{cb} \leq 0,1$  г/л),  $n=43$ , группа 2 с низким ИОГ (ниИОГ) – с  $Hb_{cb} > 0,1$  г/л и  $< 0,5$  г/л,  $n=42$ , группа 3 с высоким ИОГ (виИОГ) – с  $Hb_{cb} \geq 0,5$  г/л,  $n=38$ .

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты были сопоставимы по возрасту и полу.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИБС и коронарного шунтирования с различной степенью интраоперационного гемолиза (ИОГ) (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатель	Группа 1 (без ИОГ)	Группа 2 (нИОГ)	Группа 3 (вИОГ)	Группа 4 (сравнения)	Группа 5 (контроль)
Возраст, лет	60 (56; 63)	64(58; 66)	66(60; 68)	63(58-65)	61,5(57-64)
Пол (муж), %	87,8%	78,0%	78,0%	84,1%	77,5%
Альбумин (г/л)	39,0 (32,0; 37,0)	36,0 (32,0;40,0)	37 (32,0; 40,0)	39 (36; 43,0)	40,0 (36; 46,0)
Белок общий, г/л	69 (62; 71)	69 (58; 68)	66 (57; 67)	70,0 (66; 75)	71 (68; 76)
Мочевина ммоль/л	5,3 (4,8; 5,6)	6,0 (5,5; 7,6)	6,4 (5,5; 7,2)	5,3 (4,9; 5,7)	5,3 (4,8; 5,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,5; 5,6)	5,2 (4,4; 6,1)	5,3 (4,5; 6,2)	5,1 (4,4; 6,0)	4,7 (4,1; 5,7)
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,3; 5,0)	4,6 (3,2; 5,7)	5,0 (4,6; 5,6)	4,6 (3,2; 5,7)	4,8 (3,4; 5,7)
Креатинин, ммоль/л	99 (89; 104)	105 (98; 110)	106 (99; 112)	94 (84; 105)	88 (81; 93)
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135 (134; 137)	135 (134; 137)	136 (134; 138)	134 (131; 130)	136 (134;138)
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,2 (3,7; 4,6)	4,3 (4,2; 4,7)	4,3 (4,2; 4,4)	3,9 (3,8; 4,4)	3,3 (3,1;4,0)
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,10 (1,07;1,15)	1,16 (1,13;1,17)	1,17 (1,13; 1,19)	1,12 (1,05; 1,16)	1,11 (1,03; 1,15)
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	107 (105; 110)	108 (107; 109)	108 (107; 109)	106 (105; 110)	107 (107; 109)
СРБ, мг/мл	1,2 (0,8; 1,4)	1,1 (0,8; 1,3)	1,0 (0,6; 1,2)	1,2 (0,8; 1,4)	1,2 (0,8; 1,3)

Примечания: нИОГ – низкий ИОГ; вИОГ – высокий ИОГ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \*, \*\* – различия достоверны по сравнению с 1-й группой, p<0,05 и p<0,001, соответственно

Исходя из важности изучения влияния последствий ИОГ, осуществляли определение состояния вазоактивных свойств эндотелия в зависимости от степени его выраженности в до- и в послеоперационный период. Изучение вазоактивных свойств эндотелия проводили с помощью теста с реактивной гиперемией и программы для оценки состояния кровообращения верхних конечностей «Браслет» на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (Беларусь) [5]. Критерием состояния вазоактивных свойств эндотелия является оценка степени эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) на основе показателя  $\Delta(dz/dt)$ , характеризующего изменение (уменьшение или увеличение) максимальной скорости пульсового кровотока в области предплечья после 4-х минутной компрессии плечевой артерии по отношению к его исходному состоянию. Изменение максимальной скорости пульсового кровотока, установленное по уровню показателя  $\Delta(dz/dt)$  менее 12%, свидетельствовало о наличии у пациента дисфункции эндотелия (ДЭ), которую оценивали в виде трех степеней: умеренное нарушение ЭЗВД или 1-я степень ДЭ –  $\Delta(dz/dt)$  – от +12% до -2%; выраженное нарушение ЭЗВД или 2-я степень ДЭ  $\Delta(dz/dt)$  – от -2% до -15% и резко выраженное нарушение ЭЗВД или 3-я степень ДЭ –  $\Delta(dz/dt)$  – менее -15%. Изучение изменений  $\Delta(dz/dt)$  осуществляли у пациентов после коронарного шунтирования с различной степенью интраоперационного гемолиза (ИОГ). Определение вазоактивных свойств эндотелия проводили за 3-5 сут. до операции коронарного шунтирования и повторно, на 5-7 сут., после нее.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрено этическими комитетами Гродненского государственного медицинского университета и учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» с получением информированного согласия от пациентов.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Характер распределения данных анализировали с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Учитывая ненормальность распределения признаков, для обработки использовали непараметрические методы описательной статистики: при сравнении медиан нескольких групп независимых групп использовался тест Краскела-Уоллиса, для сравнения категориальных данных использовался критерий  $\chi^2$ , сравнение зависимых переменных осуществлялось с помощью критерия Wilcoxon. Силу взаимосвязи показателей оценивали с помощью корреляционного анализа (критерий Спирмена) по значению коэффициента корреляции rs:  $\leq 0,25$  – слабая;  $0,25 < rs < 0,75$  – умеренная и  $rs \geq 0,75$  – сильная. Количественные данные представлены в виде Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>], где Ме – медиана, Q<sub>25</sub> – значение нижнего квартиля; Q<sub>75</sub> – значение верхнего квартиля. Различия считались достоверными при p<0,05.

### Результаты исследования

У пациентов показатель состояния функции эндотелия – относительный прирост максимальной скорости объемного кровотока  $\Delta(dz/dt)$  отличался в группах с различной степенью ИОГ как в до-, так и в послеоперационном периодах коронарного шунтирования, а также, по сравнению с группой сравнения (рис. 1-3). Во всех исследуемых группах у пациентов с коронарным шунтированием в дооперационном периоде отмечалось наличие ДЭ (рис. 1).

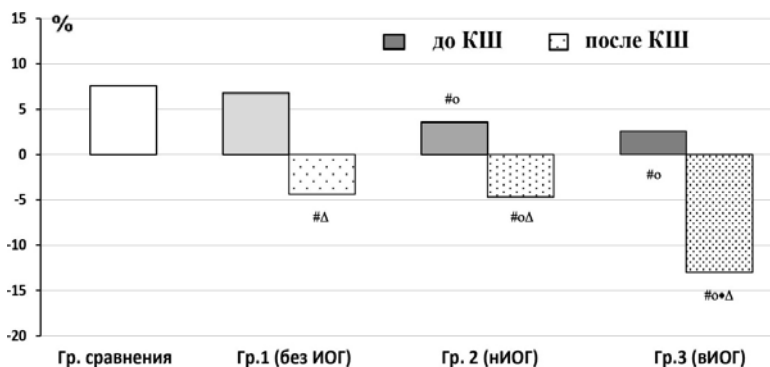


Рис. 1. Изменение относительного прироста максимальной скорости объемного кровотока  $\Delta(dz/dt)$  у пациентов до и после коронарного шунтирования (КШ) с различной степенью интраоперационного гемолиза (ИОГ). Отличия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) по отношению к: # – группе сравнения; ° – 1-й группе (без ИОГ); • – 2-й группе (нИОГ);  $\Delta$  – значению показателя до коронарного шунтирования

У пациентов первой группы без ИОГ уровень  $\Delta(dz/dt)$  – 6,8 (5,3; 8,9)% не отличался от показателя ЭЗВД в группе сравнения (7,6 (6,35; 8,80)%,  $p > 0,05$ ), а у пациентов группы с нИОГ  $\Delta(dz/dt)$  был меньше, 3,6(2,6; 4,3)%, чем у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ) и 1-й группы ( $p < 0,001$ ). У пациентов группы с вИОГ показатель  $\Delta(dz/dt)$  составил 2,6 (-0,4; 4,1)%, не отличаясь от значения показателя у пациентов группы с нИОГ ( $p > 0,05$ ), но был меньше, чем в группе без ИОГ ( $p > 0,05$ ) и в группах сравнения ( $p < 0,001$ ) и контроля ( $p < 0,001$ ).

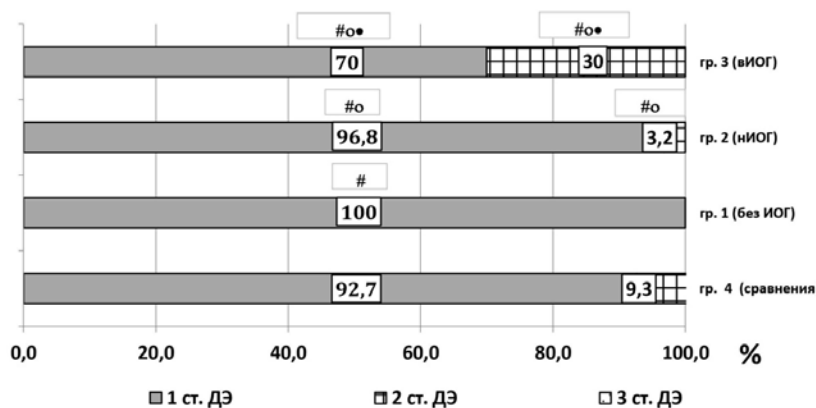


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от функционального состояния эндотелия плечевой артерии до коронарного шунтирования и различной степенью интраоперационного гемолиза. Отличия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) по отношению к: # – группе сравнения; ° – 1-й группе (без ИОГ); • – 2-й группе (нИОГ)

При сравнении значений  $\Delta(dz/dt)$  до и после коронарного шунтирования с помощью критерия Wilcoxon наблюдали снижение ЭЗВД у пациентов всех групп. Наиболее выраженное нарушение ЭЗВД в послеоперационном периоде коронарного шунтирования отмечалось у пациентов группы с вИОГ, значение показателя  $\Delta(dz/dt)$  составило -13,0 (-18,5; -9,3)%, что существенно меньше, чем у пациентов группы без ИОГ – (-4,4(-6,6;-0,6)%,  $p < 0,001$ ) и группы с нИОГ (-4,7(-5,6;-2,8)%,  $p < 0,001$ ).

Изменение показателей указывает на прогрессирование ДЭ в послеоперационном периоде у пациентов всех групп, а также отражает наиболее выраженные нарушения вазодилаторной функции эндотелия у пациентов с вИОГ.

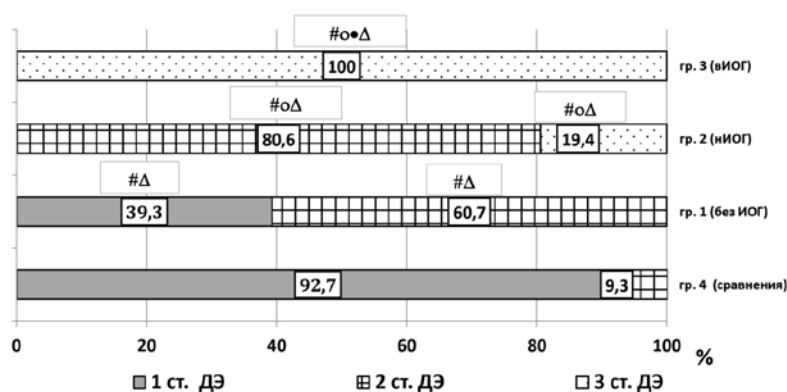


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от функционального состояния эндотелия плечевой артерии после коронарного шунтирования и различной степени интраоперационного гемолиза. Отличия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) по отношению к: # – группе сравнения; ° – 1-й группе (без ИОГ); • – 2-й группе (нИОГ); Δ – достоверные отличия между показателями до и после коронарного шунтирования в пределах группы

Наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем  $\Delta(dz/dt)$  и  $[Hb_{cb}]$  в послеоперационном периоде ( $r = -0,56$ ) свидетельствует о негативном влиянии степени гемолиза на состояние ЭЗВД.

В дооперационном периоде в 1-й и 2-й группах и у пациентов группы сравнения выявляли сопоставимые показатели частоты ДЭ 1-й степени с умеренным нарушением ЭЗВД ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). При этом во 2-й группе с нИОГ у 3,2% пациентов отмечалось выраженное нарушение ЭЗВД (ДЭ 2-й степени),  $p < 0,05$ , в 3-й группе ДЭ 2-й степени отмечалась у 30% пациентов ( $p < 0,001$ ).

В послеоперационном периоде в 1-й группе без ИОГ отмечалось снижение частоты ДЭ с умеренным нарушением ЭЗВД до 39,3% ( $p < 0,001$ ) и увеличение частоты ДЭ с выраженным нарушением ЭЗВД до 60,7%,  $p < 0,001$ , (рис. 3). В группе с нИОГ преобладали пациенты с выраженным нарушением ЭЗВД (80,6%),  $p < 0,001$ , а у 19,4% пациентов выявлена ДЭ с резко выраженным нарушением ЭЗВД ( $p < 0,001$ ). У всех пациентов 3-й группы (с вИОГ) отмечалась только ДЭ с резко выраженным нарушением ЭЗВД,  $p < 0,001$ .

Сравнительный анализ изменения вазодилаторной функции эндотелия до (рис. 2) и после коронарного шунтирования (рис. 3) выявил увеличение количества пациентов с ДЭ 2-й и 3-й степени после операции.

В послеоперационном периоде, по сравнению с дооперационным, в 1-й группе без ИОГ увеличилось количество пациентов с выраженным нарушением функции эндотелия до 60,7% ( $p < 0,05$ ), у пациентов группы с нИОГ – с 3,2% до 80,6% ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с резко выраженным нарушением функции эндотелия сосудов в группе с нИОГ составила 19,4% (до операции – 0%,  $p < 0,05$ ), а в группе с вИОГ – 100% (до операции – 30%,  $p < 0,001$ ). В группе без ИОГ ДЭ 3-й степени в до- и послеоперационном периодах не отмечалось.

## Обсуждение результатов исследования

Развитие осложнений коронарного шунтирования связывают с особенностями хирургического вмешательства, с длительностью «пережатия» аорты, использованием искусственного кровообращения и развитием реперфузионного синдрома [1]. Благодаря проведенным исследованиям установлено, что наряду с прямым повреждающим эффектом реоксигенации при восстановлении кровотока после пережатия аорты возможно вовлечение в механизмы сердечно-сосудистых осложнений опосредованных механизмов вследствие повреждения сосудистого

эндотелия и нарушения эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации, что согласуется с данными литературы [6].

Проведенные исследования показали усугубление дисфункции эндотелия после операции коронарного шунтирования и зависимость выраженности угнетения вазодилаторной функции эндотелия от степени гемолиза. Это способствует формированию органной недостаточности, создавая риск неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у кардиохирургических пациентов. Вследствие разрушения эритроцитов в контурах аппарата искусственного кровообращения разной степени выраженности происходит высвобождение свободного гемоглобина и гема, которые непосредственно и через высвобождение свободного железа могут быть вовлечены в механизмы развития осложнений операции коронарного шунтирования [2, 4]. Полученные результаты подтвердили неблагоприятное воздействие продуктов разрушения эритроцитов на сосудистый эндотелий, которое может быть опосредовано через иницирование системного воспалительного ответа и окислительного стресса – ведущего механизма реперфузионных повреждений [2, 8]. Известно, что свободный гемоглобин при окислении в ферригемоглобин Hb (Fe<sup>3+</sup>) повышает доступность гема для взаимодействия с эндотелиальными клетками, что увеличивает их чувствительность к окислительному повреждению [9]. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями о связи степени интраоперационного гемолиза во время коронарного шунтирования и активности воспалительных и оксидативных процессов [8].

## Заключение

Таким образом, исследования показали неблагоприятное влияние операции коронарного шунтирования на сосудистый эндотелий у пациентов с ИБС. Степень усугубления дисфункции эндотелия в послеоперационном периоде зависела от выраженности интраоперационного гемолиза.

Полученные данные о нарушении вазодилаторных свойств эндотелия сосудов имеют значение для расширения представлений о механизмах развития осложнений коронарного шунтирования у пациентов с ИБС, что важно для их профилактики в до-, так и в послеоперационный период.

## Литература (references)

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Алеяни Б.Г. Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз // Креативная кардиология. – 2011. – №1. – С.41-60 [Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Alekyan B.G. *Kreativnaya kardiologiya*. Journal of Creative cardiology. – 2011. – N1. – P. 41-60. (in Russian)]
2. Козловский В.И., Акуленок В.И. Низкоинтенсивный внутрисосудистый гемолиз при атеросклерозе артериальной гипертензии. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 281 с. [Kozlovskij V.I. *Nizkointensivnyj vnutrisosudistyj gemoliz pri ateroskleroze arterial'noj gipertenzii*. Low-intensity intravascular hemolysis in atherosclerosis of arterial hypertension. – Vitebsk: VGMU, 2016. – 281 p. (in Russian)]
3. Максимович Е.Н., Труховская Д.Д., Василевич В.В., Кошчев Ю.А. Факторы интраоперационного гемолиза при коронарном шунтировании с использованием искусственного кровообращения // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», 26-27 апреля 2018 г.: сборник статей. – Гродно, 2018. – С. 315-316. [Maksimovich E.N. Truhovskaya D.D., Vasilevich V.V., Koshcheev YU.A. *Sbornik materialov konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvyashchennoj 60-letiyu uchrezhdeniya obrazovaniya "Grodnenskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet", 26-27 aprelya 2018 g.: sbornik statej*. Abstracts of the conference of students and young scientists to the 60th anniversary of the Grodno State Medical University, April 26-27, 2018: a collection of articles. – Grodno, 2018. – P. 315-316. (in Russian)]
4. Максимович Е.Н., Василевич В.В., Кошчев Ю.А. и др. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови пациентов с осложнениями после операции коронарного шунтирования // Материалы итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» 25 января 2019 г. – Гродно, 2018. – С. 360-362. [Maksimovich E.N., Vasilevich V.V., Koshcheev Yu.A. i dr. *Materialy itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy mediciny» 25 yanvarya 2019 g.* Abstracts of the final scientific-

- practical conference "Actual problems of medicine" January 25, 2019, Grodno, 2018. – Grodno, 2018. – P. 360-362. (in Russian)]
5. Полонецкий Л.З. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // Медицинская панорама. – 2005. – №7. – С. 40-43. [Polonetsky L.Z. *Medicinskaya panorama*. Medical panorama. – 2005. – N7. – P. 40-43. (in Russian)]
  6. Drexler H., Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 1999. – V.31, N1. – P. 51-60.
  7. Jeney V., Balla J., Yachie A. et al. Prooxidant and cytotoxic effects of circulating heme // *Blood*. – 2002. – V.100. – P. 879-887.
  8. Maksimovich Y.N., Pronko T.P., Kashcheyu Y.A., Maksimovich N.Y. Oxidative stress and endothelium dysfunction in patients with coronary artery bypass grafting // *European Journal Of Heart Failure*, 2018. – V.20. – P.499.
  9. Schaer D.J., Buehler P.W. Cell-free hemoglobin and its scavenger proteins: new disease models leading the way to targeted therapies // *Cold Spring Harbor. Perspectives in Medicine*. – 2013a. – V.3(6). – P. 18. doi: 10.1101/cshperspect.a013433.
  10. Simons A.P., Wortel P., Simons A. P. Pulse conductance and flow-induced hemolysis during pulsatile cardiopulmonary bypass // *Artificial organs*. – 2010. – V.4, N4. – P. 289-294.

### **Информация об авторах**

*Максимович Елизавета Николаевна* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь. E-mail: Liza516@mail.ru

*Пронько Татьяна Павловна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь E-mail: tanya\_pronko@mail.ru

*Янушко Андрей Вячеславович* – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Беларусь E-mail: kardio@mail.grodno.by

*Снежицкий Виктор Александрович* – доктор медицинских наук, профессор, 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь. E-mail: snezh@grsmu.by

УДК 616.126-002 + 615.33

## ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ СТАРТОВОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В Г. СМОЛЕНСК

© Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В., Старкова А.Э., Ефимова И.А., Емельянова Е.С., Зайцева К.Н., Карева А.И.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Изучить особенности назначения стартовой антимикробной терапии инфекционного эндокардита в г. Смоленске.

**Методика.** Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и антимикробной терапии инфекционного эндокардита (ИЭ). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ, находившиеся на стационарном лечении с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke.

**Результаты.** Проанализирован 21 случай ИЭ. В ходе назначения стартовой антимикробной терапии в 76,9% использовалась монотерапия, в 23,1% – комбинированная терапия. Наиболее часто назначались гликопептиды (ванкомицин) – 35,9%, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 30,8% и аминогликозиды (гентамицин, амикацин) – 25,7%. В ходе проведения данной терапии, положительная динамика была отмечена в 50% случаев.

**Заключение.** Практика назначения стартовой антимикробной терапии при ИЭ в Смоленске не соответствует современным клиническим рекомендациям (комбинированная терапия применялась лишь в 23,1%, назначение препаратов с бактериостатическим эффектом – в 7,7% случаев). При этом следует более активно использовать схемы антимикробной терапии с антистафилококковой активностью.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, стартовая антимикробная терапия, положительная динамика лечения

## PRACTICE OF ASSIGNING STARTING ANTIMICROBIAL THERAPY OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN SMOLENSK

Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V., Starkova A.E., Efimova I.A., Emelyanova E.S., Zaytseva K.N., Kareva A.I.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the features of assigning starting antimicrobial therapy of infective endocarditis in Smolensk.

**Methods.** A prospective pharmacoepidemiological study of the etiology, antibiotic resistance and antimicrobial therapy of infectious endocarditis (IE) was conducted. The study included patients of both sexes of all age groups with definite and probable IE who were hospitalized from January 2016 to December 2018; the diagnosis of IE was made according to the Duke criteria.

**Results.** 21 cases of IE were analyzed. During the appointment of starting antimicrobial therapy in 76.9% monotherapy was used, in 23.1% – combination therapy. The most frequently prescribed glycopeptides (vancomycin) were 35.9%, cephalosporins of generation III (Ceftriaxone) - 30.8% and aminoglycosides (gentamicin, amikacin) – 25.7%. In the course of this therapy, a positive trend was observed in 50% of cases.

**Conclusions.** The practice of prescribing starting antimicrobial therapy for IE in Smolensk does not meet modern clinical recommendations (combination therapy was used only in 23.1%, the appointment of drugs with bacteriostatic effect - in 7.7% of cases). Schemes of antimicrobial therapy with antistaphylococcal activity should be more actively used.

**Keywords:** infective endocarditis, starting antimicrobial therapy, positive dynamics of treatment



## Введение

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) в экономически развитых странах постепенно снижалась вследствие уменьшения частоты постревматических поражений клапанного аппарата сердца и повышения эффективности антимикробной терапии (АМТ). Вместе с тем, в настоящее время отсутствует тенденция к дальнейшему снижению заболеваемости ИЭ, а согласно ряду публикаций, в некоторых странах за счет ограничения показаний для профилактики, происходит увеличение выявляемости данной патологии [1-3].

В этиологической структуре ИЭ преобладают грамположительные микроорганизмы, среди которых ведущим является *Staphylococcus aureus*. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [4, 5].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления и геморрагический синдром с поражением внутренних органов различной локализации [1, 3].

В соответствии с современными рекомендациями, назначение адекватной АМТ у пациентов с ИЭ способствует снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов сердца [6]. Вместе с тем, количество исследований, характеризующих особенности ведения пациентов с данным заболеванием в Российской Федерации крайне недостаточно.

## Методика

Было проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и антимикробной терапии ИЭ.

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [7, 8]. В исследование включен 21 случай ИЭ (лица мужского пола – 71,4%, лица женского пола – 28,6%).

Пациенты находились на стационарном лечении в 2 лечебных учреждениях Смоленска (ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи»).

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза установленного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, взятие хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации.

В ходе исследования на каждого пациента собирались анамнестические и клинические данные, которые вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным нами данным, в ходе назначения стартовой АМТ в 76,9% использовалась монотерапия, в 23,1% – комбинированная терапия. Следует подчеркнуть, что низкие цифры назначения комбинированной терапии при ИЭ вызывают серьезную озабоченность, вследствие необходимости скорейшего устранения бактериемии с целью уменьшения рисков развития гематогенной диссеминации инфекционного процесса [9].

Наиболее часто назначались гликопептиды (ванкомицин) – 35,9%, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 30,8% и аминогликозиды (гентамицин, амикацин) – 25,7%. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) были назначены – в 10,3%, цефалоспорины I поколения (цефазолин) – в 7,7%, карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) – в 7,7%, ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат) – в 5,1%, оксазолидиноны – в 5,1%, макролиды (азитромицин) – в 2,6% случаев (рис. 1).



Рис. 1. Структура групп антимикробных препаратов в ходе назначения стартовой АМТ, %

В условиях лидирующей позиции *Staphylococcus aureus* в этиологической структуре ИЭ и инъекционной наркомании среди факторов риска данной нозологии, следует отметить необоснованность высоких цифр назначения цефалоспоринов III поколения, не проявляющих должной активности в отношении стафилококков [10].

Включение аминогликозидов в схемы АМТ позволяет уменьшить длительность госпитализации пациентов с ИЭ, а в случае энтерококковой этиологии еще и существенно снизить риски рецидива. Однако, практическое значение в данном случае имеют только несколько комбинаций, прежде всего сочетание  $\beta$ -лактамных антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколения [6]. В связи с этим, назначение аминогликозидов III поколения (амикацин) при ИЭ следует признать ошибочным.

Согласно результатам проведенного исследования, доля фторхинолонов при стартовой АМТ составила 10,3%. С учетом того, что согласно существующим рекомендациям, фторхинолоны входят лишь в схемы терапии ИЭ с доказанной этиологией (бактерии группы НАСЕК), частое назначение данных препаратов также является некорректным.

Одним из антимикробных препаратов, активным в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, является линезолид. При стартовой АМТ он был назначен в 5,1%. Вместе с тем, следует отметить, что данный препарат обладает бактериостатическим действием, что существенно ограничивает его использование при ИЭ. По этой же причине абсолютно неправильным является назначение макролидов при ИЭ [6].

Положительная динамика стартовой АМТ (улучшение и выздоровление) в ходе проведенного исследования была отмечена в 50% случаев (рис. 2). В значительной степени низкую эффективность проводимой терапии можно объяснить ведущей позицией в этиологической структуре ИЭ *Staphylococcus aureus* и, как следствие, острым течением инфекционного процесса с высоким риском тромбозмембранных осложнений. Кроме того, в настоящее время в стационарах преимущественно используются дженериковые препараты, эффективность которых как правило существенно ниже оригинальных.

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при ИЭ является более предпочтительным. Однако, в ряде ситуаций, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за поражения вен. В

связи с этим, в течение последних лет изучается потенциальная возможность применения перорального пути введения препаратов в ходе назначения АМТ у пациентов с ИЭ. Наиболее часто назначаются при данном виде терапии аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин [11].

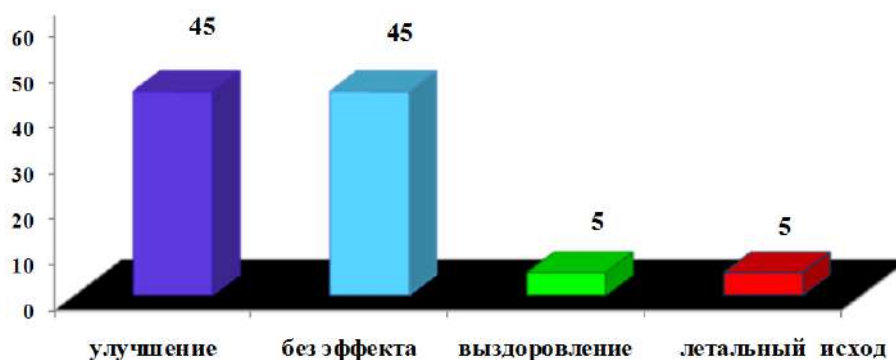


Рис. 2. Эффективность стартовой АМТ, %

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4-6 нед., в ряде случаев достигает 8 нед. Вместе с тем, не всегда имеется возможность обеспечить столь длительную госпитализацию пациента. На сегодняшний день имеются данные о потенциальной возможности применения амбулаторной парентеральной АМТ. При этом следует отметить, что данный вид терапии имеет ограничения и она допустима лишь тогда, когда у изначально госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствуют серьезные риски развития осложнений и существуют необходимые условия ухода за пациентом в амбулаторных условиях [12].

## Заключение

Согласно многочисленным публикациям, антимикробная терапия пациентов с ИЭ должна как можно быстрее носить этиотропный характер. В связи с этим, чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа микробиологических лабораторий с целью получения достоверных сведений о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся ведением пациентов с ИЭ. Учет этих факторов позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что в свою очередь даст возможность повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений.

Следует отметить, что в эмпирических условиях назначения антимикробной терапии пациентам с ИЭ принципиально важное значение имеет определение наличия факторов риска развития ИЭ, косвенно указывающих на этиологически значимый возбудитель.

Несмотря на установленные алгоритмы антимикробной терапии в отношении подавляющего большинства случаев ИЭ, в настоящее время продолжают дискуссии специалистов, касающиеся вопросов выбора стартовой антимикробной терапии данной патологии, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения практики назначения антимикробных препаратов пациентам с ИЭ.

## Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Смоленске // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.

- 15, №1. – С. 54-61. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 54-61. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
  4. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
  5. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // *British Journal of Biomedical Science*. – 2010. – V. 67, № 1. – P. 35-41.
  6. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
  7. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
  8. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
  9. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart*. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
  10. Menu E., Gouriet F., Casalta J.P. et. al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2017. – V.72, N1. – P. 290-298.
  11. Partridge D.G., Partridge D.G., Chapman A.L. et. al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre // *Postgraduate Medical Journal*. – 2012. – V.88, N1041. – P. 377-381.
  12. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // *American Heart Journal*. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.

### Информация об авторах

*Данилов Андрей Игоревич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Козлов Сергей Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hyroxia@yandex.ru

*Старкова Алена Эдуардовна* – ординатор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nas.1994.06@mail.ru

*Ефимова Инга Александровна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Емельянова Екатерина Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Зайцева Кристина Николаевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Карева Алина Игоревна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

УДК 616-036.22

## ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВСПЫШКИ КОРИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

© Алиев С.П.<sup>1</sup>, Тишкова Ф.Х.<sup>1</sup>, Саидов Х.М.<sup>1</sup>, Турсунов Р.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Таджикский НИИ профилактической медицины, Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61

<sup>2</sup>Таджикский национальный университет, медицинский факультет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17

### Резюме

**Цель.** Оценить эпидемическую ситуацию по кори в Республике Таджикистан (РТ) и выявить факторы её обострения.

**Методика.** На основе ретроспективного и проспективного ситуационного анализа (2015-2017 гг.) была проведена оценка образцов сывороток 779 больных и лиц с подозрением на корь и краснуху с использованием методов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** По данным лабораторной верификации 779 образцов сывороток, в 313 (40,1%) случаях получены положительные результаты на антитела класса IgM к вирусу кори. Выборочно положительные анализы 60 образцов были отправлены в референс-лабораторию ВОЗ (г. Москва), где все анализы повторно подтверждены, с выявлением антител класса IgM к вирусу кори. Кроме того, из 45 образцов сывороток повторно исследованных методом ПЦР на РНК кори и краснухи в 2017 г., только в 9 (20,0%) образцах выявлены IgM антитела к вирусу кори. В процессе генотипирования выявлен штамм вируса кори Hunan.CYN/93/7, который зарегистрирован в реестре ВОЗ под названием Tajikistan № 17031 от 25.01.2017 г. Данный генетический вариант вируса активно циркулирует в Китае и Монголии. В двух положительных образцах сывороток больных из Турсунзадевского и Пархарского районов выявлен вакцинный штамм кори, что свидетельствует о персистенции вируса. Анализ возрастной структуры заболевших, согласно положительному ИФА сывороток, свидетельствовал о доминировании возрастной группы до 14 лет (253 анализа или 83,8%). Установлено, что эпидемическая ситуация кори в РТ начала ухудшаться еще в 2016 г. Из всего количества доноров положительных на корь образцов сывороток, 56,2% получили одну дозу вакцины, 31,3% – привитые больше двух доз вакцины и только 12,5% – вакцинация против кори, вообще, не проводилась. Динамика заболеваемости имела ярко выраженный сезонный – зимне-весенний характер (73,0% положительных образцов поступили с ноября 2016 г. по май 2017 г.).

**Заключение.** Анализ эпидемиологической ситуации кори, основанного на лабораторных данных и расследовании отдельных случаев кори, подтверждает его вспышку в отдельных районах РТ в 2017 году. Основным фактором вспышки в республике являлся завоз возбудителя из соседних сопредельных стран, обусловленный миграционными процессами.

**Ключевые слова:** корь, вспышка кори, вакцинация, вакциноуправляемые инфекционные заболевания, генотипирование

## EPIDEMIC FEATURES OF MEASLES OUTBREAK IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

Aliyev S.P.<sup>1</sup>, Tishkova F.Kh.<sup>1</sup>, Saidov Kh.M.<sup>1</sup>, Tursunov R.A.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup>Tajik National University, Medical Faculty, 17, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to assess the epidemic situation of measles in the Republic of Tajikistan (RT) and to identify the factors of its exacerbation.

**Methods.** On the basis of a retrospective and prospective situational analysis (2015-2017), samples of 779 patients and individuals with suspected measles and rubella were evaluated using enzyme immunoassay and polymerase chain reaction (PCR) methods.

**Results.** According to laboratory verification data, 779 serum samples, in 313 (40.1%) cases, positive results were obtained for antibodies of the IgM class to the measles virus. Selectively positive tests — 60 samples were sent to the WHO reference laboratory in Moscow, where all tests were re-confirmed, with

the detection of IgM antibodies to the measles virus. In addition, out of 45 serum samples re-examined by PCR on measles and rubella RNA in 2017, only 9 (20.0%) samples detected IgM antibodies to the measles virus. In the process of genotyping, a strain of the measles virus Hunan.CYN / 93/7 was identified, which is registered in the WHO registry under the name Tajikistan No. 17031 of January 25, 2017. This genetic variant of the virus actively circulates in China and Mongolia. In two positive serum samples of patients from the Tursunzade and Parkhara districts, a measles vaccine strain was detected, which indicates the persistence of the virus. The analysis of the age structure of the diseased, according to positive serum ELISA, testified to the dominance of the age group up to 14 years (253 analyzes or 83.8%). It was established that the epidemic situation of measles in RT began to worsen as early as 2016. Of the total number of donor-positive serum samples, 56.2% received one dose of the vaccine, 31.3% were vaccinated with more than two doses of the vaccine and only in 12.5% measles vaccination was not performed at all. The dynamics of the incidence had a pronounced seasonal — winter-spring character (73% of the positive samples were received from November 2016 to May 2017).

**Conclusions.** An analysis of the epidemiological situation of measles based on laboratory data and the investigation of individual cases of measles confirms its outbreak in selected areas of Tajikistan in 2017. The main outbreak factors in the republic were the importation of the pathogen from neighboring countries, due to migration processes.

*Keywords:* measles, measles outbreak, vaccination, vaccine-preventable infectious diseases, genotyping

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 1980 г., когда началась массовая вакцинация против кори по всему миру, ежегодно умирали около 2,6 млн. человек, а за 2015 г. во всем мире от этой болезни скончалось 134200 человек. Вакцинация от кори спасла жизни более 20 млн. детей, начиная с 2000 г., т.е. смертность от кори в мире снизилась на 79,0%. Но, несмотря на это, корь, по-прежнему, остается одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста (до пяти лет) во всём мире [8, 9].

Эпидемиологическая ситуация кори, как управляемой детской инфекцией, за последние 5 лет продолжает оставаться напряженной в большинстве стран Европы и Центральной Азии. Так, по данным Европейского центра по контролю над заболеваниями (ECDC) с января 2016 г. по октябрь 2017 г. в странах Европейского Союза (ЕС) было зарегистрировано около 19000 случаев кори, из них в 44 случаях имели фатальный результат. Наибольшие уровни заболеваемости отмечались в Румынии (7570), Италии (4617) и Германии (891). По данным того же источника, основным фактором роста заболеваемости стал субоптимальный охват рутинной иммунизации целевых групп населения. По данным ВОЗ в 18 странах ЕС уровень охвата целевых групп населения первой дозой коревой вакцины был ниже 95,0%, для второй дозы – 95% рубежа не достигли в 20 странах. Данный фактор также доминировал в случае обострения эпидемиологической ситуации кори в Кыргызстане (2015 г.). Вспышки кори также зарегистрированы в Республике Таджикистан (РТ) в 2003 г., 2009 г. и 2017 г. По данным ECDC с 1 января 2016 по май 2017 г. включительно в РТ было зарегистрировано 345 случаев заболевания корью [6, 7].

Цель исследования – провести анализ эпидемической ситуации кори в Республике Таджикистан и выявить факторы ее обострения.

## Методика

Ретроспективный и проспективный ситуационный анализ проводился на базе отдела эпидемиологии инфекционных заболеваний Таджикского НИИ профилактической медицины (ТНИИПМ) за период 2015-2017 гг. на основе данных вирусологической лаборатории ТНИИПМ, отчетов специалистов международных организаций по оценке Национальных дней иммунизации против кори [2, 5], где авторы статьи принимали непосредственное участие.

В течение трех лет (2015-2017 гг.) в вирусологической лаборатории ТНИИПМ проведен анализ образцов сывороток 779 больных и подозреваемых случаев на корь и краснуху с использованием методов иммуноферментного анализа (ИФА, n=779) и повторно 73 образца сывороток исследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 2017 г. для исследования на корь и краснуху в лабораторию поступило 418 клинических образцов, из них от пациентов с первичным

диагнозом корь – 415 и 3 образца сывороток с первичным диагнозом краснуха. Все 418 образцов были тестированы на антитела IgM к вирусу кори и краснухи.

Для выявления антител класса IgM к вирусу кори использована Тест-система иммуноферментная «Корь-1дМ-ДС».

Выборочно положительные анализы образцов сывороток были отправлены в референс-лабораторию ВОЗ (г. Москва) для повторного подтверждения.

Полученные статистические данные были представлены с использованием модуля построения диаграмм системы Microsoft Office. Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли для каждой категории.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным лабораторной верификации 779 анализов сывороток больных и подозреваемых случаев на корь и краснуху в 313 (40,1%) образцов сывороток получены положительные результаты на антитела класса IgM к вирусу кори. Из них 302 анализа были подтверждены ИФА и 11 – ПЦР (табл.). Большинство больных (70,6%, n=221) были из следующих городов и районов: г. Душанбе (83), Рудаки (69), Варзоб (44), Гиссар (14), Куляб (11).

В 2017 году из 418 образцов сывороток тестированных методом ИФА, в 250 (59,8%) образцах выявлены положительные антитела класса IgM к вирусу кори, в 4 (0,9%) образцах – к вирусу краснухи.

Таблица. Результаты анализов ИФА сывороток больных и подозреваемых случаев на корь и краснуху из различных районов РТ в 2015-2017 гг.

Годы	Количество образцов сывороток	Из них больных и подозрительных		Вид анализа		Количество положительных анализов			
		Корь	Краснуха	ИФА	ПЦР	Корь		Краснуха	
						ИФА	ПЦР	ИФА	ПЦР
2015	51	51	-	51	-	3	-	-	-
2016	310	221	89	310	28	49	2	2	1
2017	418	415	3	418	45	250	9	4	-
Всего	779	687	92	779	73	302	11	6	1

В референс-лабораторию ВОЗ (г. Москва) были отправлены 60 выборочно положительные образцы сывороток, где все анализы были повторно подтверждены с выявлением антител класса IgM к вирусу кори. Кроме того из 45 произвольно выбранных образцов сывороток, в 9 (20,0%) образцах выявлены антитела класса IgM к вирусу кори. Из них 6 образцов с выявленной РНК вируса кори были успешно амплифицированы. В процессе генотипирования был выявлен штамм вируса кори Hunan.CYN/93/7, который был зарегистрирован в реестре ВОЗ под названием Tajikistan № 17031 от 25.01.2017 г. Данный генетический вариант вируса активно циркулирует в Китае и Монголии [4].

В двух положительных образцах сывороток больных из Турсунзадевского и Пархарского районов был выявлен вакцинный штамм кори, что свидетельствует о наличии персистенции вируса.

В процессе эпидемиологических расследований отдельных случаев кори было установлено, что вирус кори, по всей вероятности, был завезен в РТ. Так, в мае 2016 г., в процессе расследования случаев кори среди жителей поселка Сомониён района Рудаки, было установлено, что источником инфекции была группа специалистов, посетивших Монголию по служебной командировке. По возвращению на родину у двух специалистов появились симптомы кори и в последующем у других лиц, контактировавших с ними (членов семьи и гостей).

Анализ возрастной структуры заболевших, согласно положительному ИФА сывороток вирусологической лаборатории ТНИИПМ, свидетельствовал о доминировании возрастной группы до 14 лет (253 анализа или 83,8%). При этом удельный вес контингента 15-49 лет составил 16,2% (рис.). Относительно высокой доли положительных анализов на антитела класса IgM к вирусу кори среди детей от 1-го до 2-х лет жизни (89,0%), с учетом временных рамок охвата плановыми

прививками против кори для этих возрастных категорий также указывает на проблемы охвата профилактическими прививками целевых групп населения.

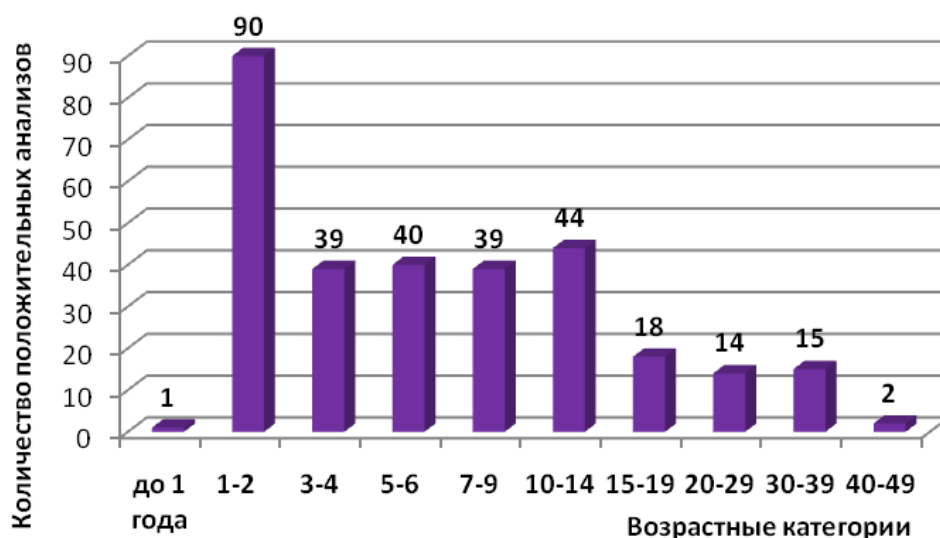


Рис. Распределение положительных анализов сывороток больных и подозрительных случаев на антитела класса IgM к вирусу кори по возрастным категориям

Ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализы кори в РТ, проведенные на основе лабораторных результатов ТНИИПМ показали, что эпидемиологическая ситуация кори в РТ начала ухудшаться еще в 2016 г. Установлено, что в 2016 г. из всего количества доноров положительных на корь образцов сывороток, 56,2% получили одну дозу вакцины, 31,3% – привитые больше двух доз вакцины и только 12,5% – вакцинация против кори, вообще, не проводилась. Динамика заболеваемости имела ярко выраженный сезонный – зимне-весенний характер. Из общего количества положительных анализов (n=313; 100%) на антитела класса IgM к вирусу кори, 73% образца поступили с ноября 2016 г. по февраль 2017 г. – 129 проб, с марта по май 2017 г. – 99 проб. В июне-августе наблюдается спад заболеваемости корью. Всего за этот период поступило для исследования на корь 36 образцов сывороток крови, из которых 12 были положительными. В связи с этим были приняты конкретные меры по локализации вспышки в очагах, в частности, проведение противоэпидемических мероприятий по выявлению, госпитализации и организации профилактических мер в очагах.

Полученные данные исследования свидетельствуют об ухудшении эпидемиологической обстановки относительно кори в РТ, что, в значительной степени, связано с тем, что большинство заболевших лиц своевременно не получили плановую вакцинацию. Данная негативная тенденция подтверждается с результатами ряда исследователей, которые считают, что основной причиной обострения эпидемиологической ситуации кори является низкий охват вакцинацией целевых групп населения [1, 3]. Однако следует обратить внимание на предпосылки данной проблемы, которые не только ассоциируются с приверженностью населения к вакцинации, но и с эффективностью системы эпиднадзора за инфекционными заболеваниями.

## Заключение

Таким образом, основным фактором вспышки в республике являлся завоз возбудителя из соседних сопредельных стран, обусловленный миграционными процессами. С учетом появления эпидемического варианта возбудителя в результате низкого охвата, а, возможно, и качества вакцинации целевых групп населения профилактическими прививками, существует необходимость в более детальном исследовании факторов, влияющих на развитие эпидемического процесса и эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями в Республике Таджикистан.



**Литература (references)**

1. Алешкин В.А., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г. и др. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – №5. – С. 29-34 [Aleshkin V.A., Tihonova N.T., Gerasimova A.G. i dr. *Problemy na puti dostizheniya eliminacii kori v Rossijskoj Federacii. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. Problems in achieving measles elimination in the Russian Federation. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. – 2016. – N5. – P. 29-34. (in Russian)]
2. Отчет рабочей группы специалистов Таджикского НИИ профилактической медицины Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан по мониторингу случаев кори в районах РТ. – 2017. – 13 с. [*Otchet rabochej gruppy specialistov Tadjikskogo NII profilakticheskoi mediciny Ministerstva zdravooxraneniya i social'noj zashchity naseleniya Respubliki Tadjikistan po monitoringu sluchaev kori v rajonah RT*. Report of the working group of specialists of the Tajik research Institute of preventive medicine of the Ministry of health and social protection of the Republic of Tajikistan on monitoring of measles cases in the regions of Tajikistan // Dushanbe. – 2017. – 13 p. (in Russian)]
3. Семенов Т.А., Ежлова Е.Б., Ноздрачева А.В., Русакова Е.В. Особенности проявлений эпидемического процесса кори в Москве в 1992-2014 годах. Журнал эпидемиологии и вакцинопрофилактики. – 2015. – Т.6, №85. – С. 16-22 [Semenov T.A., Ezhlova E.B., Nozdracheva A.V., Rusakova E.V. *Osobennosti proyavlenij epidemicheskogo processa kori v Moskve v 1992-2014 godah. Zhurnal epidemiologii i vakcinoprofilaktiki*. Features of the manifestations of the epidemic process of measles in Moscow in 1992-2014. Journal of Epidemiology and Vaccination. – 2015. – V.6, N85. – P.16-22. (in Russian)]
4. Статистические данные Таджикского НИИ профилактической медицины Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. 2015-2017 гг. [*Statisticheskie dannye Tadjikskogo NII profilakticheskoi mediciny Ministerstva zdravooxraneniya i social'noj zashchity naseleniya Respubliki Tadjikistan. 2015-2017 gg*. Statistical data of the Tajik research Institute of preventive medicine of the Ministry of health and social protection of the population of the Republic of Tajikistan. 2015-2017. (in Russian)]
5. Эпидемиологические карты совместных расследований случаев кори специалистами НИИ профилактической медицины и ЦГСЭН в районах РТ. – 2017. – 27 с. [*Epidemiologicheskie karty sovmestnyh rassledovanij sluchaev kori specialistami NII profilakticheskoi mediciny i CGSEN v rajonah RT*. Epidemiological maps of joint investigations of cases of measles by specialists from the Research Institute of Preventive Medicine and Central State Sanitary Epidemiological Service in the regions of Tajikistan. – 2017. – 27 p. (in Russian)]
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). – 2017. – 37 p.
7. The epidemiological certificate of WHO. – 2017. – N1. – P. 1-13.
8. World Health Organization. Switzerland: WHO, 2017. Measles outbreaks across Europe threaten progress towards elimination // Press release. Copenhagen. – 2017. – 28 p.
9. World Health Organization Regional Office for Europe. Fifth Meeting of the European Regional Commission for the Verification of Measles and Rubella Elimination (RVC) // Copenhagen. – 2017. – 19 p.

**Информация об авторах**

Алиев Самардин Партоевич – доктор медицинских наук, директор ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины». E-mail: asamardin@mail.ru

Тишкова Фарида Хаматгалиевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая вирусологической лабораторией ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины». E-mail: ftishkova@gmail.com

Саидов Хуршед Мирзокаримович – кандидат медицинских наук, заместитель директора ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины». E-mail: hsaidov@mail.ru

Турсунов Рустам Абдусаматович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета ГОУ «Таджикский национальный университет». E-mail: trustam.art@mail.ru

УДК 61.618.39

## ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

© Муц Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Шестакова В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул.Крупская, 28

<sup>2</sup>Региональный перинатальный центр, Россия, 236023, Калининград, ул. Каштановая аллея, 145

### Резюме

**Цель.** Выявить перинатальные факторы риска, влияющие на рождение глубоконедоношенного ребенка.

**Методика.** В исследовании приняло участие 120 женщин, родивших недоношенных детей на различных сроках гестации в Калининградской области 2014-2015 гг. Сбор материала осуществлялся с помощью выкопировки данных из обменных карт, данных историй родов, разработанных анкет. Было сформированы 2 основные группы наблюдения и две группы сравнения.

**Результаты.** За период беременности состояние здоровья женщин ухудшилось, особенно в группе, где дети родились глубоко недоношенными. До беременности практически здоровыми считали себя все женщины групп наблюдения. Впервые хронические заболевания диагностированы у 15 женщин, детей родившихся глубоко недоношенными. Установлено, что среди функциональных нарушений лидировали поражения вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем, органов чувств и пищеварения. У 33,3% респонденток беременность протекала на фоне острых заболеваний, а также генитальной патологии. Во время беременности частота осложнений возрастала у тех женщин, которые страдали хроническими заболеваниями и сочетанной патологией, характеризующаясь угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью, гестационной анемией и пиелонефритом.

**Заключение.** Значимыми факторами, нарушающими состояние здоровья, способствующими неблагоприятному течению беременности, являются: перенесенные инфекционные заболевания, снижение адаптационных показателей в первую половину беременности, перенесенные стрессовые ситуации, необоснованное использование лекарственных средств, нарушения менструального цикла, наличие гинекологических заболеваний во время беременности, несвоевременная госпитализация, не соблюдение режимных моментов, манифестация хронической патологии.

**Ключевые слова:** дети, недоношенные, беременные, экстремально-низкая, очень низкая масса тела

## EFFECT OF PERINATAL RISK FACTORS ON THE BIRTH OF CHILDREN WITH EXTREMELY LOW AND VERY LOW BODY MASS IN THE KALININGRAD REGION

Muts E.Yu.<sup>1,2</sup>, Shestakova V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia,

<sup>2</sup>Regional Perinatal Center, 145, Kashtanovaja Alley St. 236023, Kaliningrad, Russia

### Abstract

**Objective.** To identify perinatal risk factors affecting the birth of an extremely premature baby.

**Methods.** The study involved 120 women who gave birth to premature babies at various periods of gestation in the Kaliningrad region in 2014-2015. The material was collected by copying data from exchange cards, data of childbirth histories, and developed questionnaires. 2 main observation groups and two comparison groups were formed.

**Results.** During the period of pregnancy, the health status of women deteriorated, especially in the group where children were born very prematurely. Before pregnancy, all women of the observation groups considered themselves to be practically healthy. For the first time, chronic diseases were diagnosed in 15 women, children born deeply premature. It was established that among functional disorders lesions of the vegetative nervous system, cardiovascular systems, sensory organs and digestion were in the lead. In

33.3% of the respondents, pregnancy proceeded against the background of acute diseases, as well as genital pathologies. During pregnancy, the frequency of complications increased in those women who suffered from chronic diseases and combined pathology, characterized by a threat of interruption, fetoplacental insufficiency, gestational anemia and pyelonephritis.

**Conclusion.** Thus, significant factors affecting the state of health, contributing to an unfavorable course of pregnancy, are transferred infectious diseases, reduced adaptation indicators in the first half of pregnancy, transferred stressful situations, unreasonable use of drugs, menstrual disorders, the presence of gynecological diseases during pregnancy, untimely hospitalization, non-compliance with regime points, manifestation of chronic pathology.

*Keywords:* children, premature, pregnant, extremely low, very low body weight

## Введение

Здоровье ребенка – главное богатство нации и является одним из важнейших факторов государственной политики в сфере охраны здоровья и образования, национальной безопасности страны [1]. Несмотря на положительные демографические тенденции, состояние здоровья детей всех возрастных групп вызывает серьезные опасения, т.к. из года в год оно продолжает ухудшаться, особенно у детей раннего возраста и периода новорожденности. Состояние здоровья женщин в период беременности оказывает существенное влияние на беременность, ее исход и течение родов, послеродовый период и во многом определяет здоровье рожденного ребенка [2, 4]. Беременность связана с огромным количеством стрессовых факторов психологического, социального, физиологического порядка, нарушающих формирование гестационной доминанты, нормальное созревание плода, его жизнеспособность и процессы адаптации [3, 5]. В литературе отсутствуют систематизированные данные о факторах риска рождения детей с учетом срока гестации.

Целью исследования явилось произвести анализ анамнестических данных о состоянии здоровья матерей, течение беременности и развитие плода до его рождения.

## Методика

В исследовании приняло участие 120 женщин, родивших недоношенных детей на различных сроках гестации в Калининградской области 2014-2015 гг. Сбор материала осуществлялся с помощью выкопировки данных из обменных карт, данных историй родов, разработанных анкет. Были сформированы 2 основные группы наблюдения, в которую вошло 60 женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела и две группы сравнения, в которую вошло 60 женщин, родивших детей на сроке 32-34 и 35-37 нед.

Статистический анализ полученных данных проведен при помощи вариационной статистики методом группировки и использованием критерия Стьюдента и метода Фишера. Значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень  $p < 0,05$ . Информационная обработка полученных данных осуществлена с помощью исследовательской программы MedStat 2 версии 6.103.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наблюдения показали, что за период беременности состояние здоровья женщин ухудшилось, особенно в группе, где дети родились глубоко недоношенными. Как оказалось из 120 женщин, сохранили первоначальное состояние здоровья только 30 (25,0%), это были матери детей группы сравнения (33,3% женщин из 1-й и 66,7% женщин из 2-й группы сравнения). До беременности практически здоровыми считали себя все женщины групп наблюдения (100,0%). Впервые хронические заболевания диагностированы у 15 женщин, детей родившихся глубоко недоношенными (33,3% с ЭНМТ и у 16,7% с ОНМТ). Функциональные изменения зафиксированы у 75 из 120 женщин (у 66,7% женщин из 1-й, у 83,3% 2-й основной группы, у 66,7% из 1-й группы сравнения и у 33,3% женщин 2-й группы сравнения) (табл.1).

Следовательно, процент рождения здоровых детей более вероятен во 2-й группе сравнения, где срок гестации составлял 35-37 нед., чем при гестационных сроках менее 35 нед. Это свидетельствует о том, что риск неблагоприятного течения беременности высок у женщин при сроках беременности менее 34 нед., что отрицательно сказывается на здоровье женщины, а в последующем и на развитии плода и ее ребенка, в большей степени такие проявления возникают при угрозе прерывания беременности на сроках гестации менее 28 нед.

Таблица 1. Характеристика состояния здоровья женщин во время беременности

Группы	Количество человек	Практически здоровые женщины		Функциональные нарушения		Хроническая патология	
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до беременности							
1-я основная группа	30	0	0	20	66,7±17,2*	10	33,3±17,2*
2-я основная группа	30	0	0	25	83,3%±17,2*	5	16,7±13,6*
1-я группа сравнения	30	10	33,3±17,2	20	66,7±17,2*	0	0
2-я группа сравнения	30	20	66,7±17,2	10	33,3±17,2*	0	0

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Установлено, что среди функциональных нарушений лидировали поражения вегетативной нервной (58,3%), сердечно-сосудистой (41,7%) систем, органов чувств (33,3%) и пищеварения (29,2%). У 33,3% респонденток беременность протекала на фоне острых заболеваний (у 41,0% женщин основной группы и у 25,0% женщин группы сравнения), а также генитальной (66,7% и 33,3%, соответственно) патологии. Кроме того, установлено, что первоначально выявлялись нарушения менструального цикла у 41,7% женщин основной группы наблюдения и только у 8,3% матерей детей из группы сравнения, что свидетельствует о снижении репродуктивной функции, преимущественно у женщин, детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (у 15 из 30). Кроме того, часто диагностировались и неспецифические вульвовагиниты (у 38 из 120), достоверно чаще у женщин, детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (у 50,0%, 33,3%,  $p < 0,05$ ) и очень низкой массой тела (26,7%, 16,7%,  $p < 0,05$ ), что характеризовало повышенную инфицированность родовых путей (табл. 2).

Таблица 2. Частота встречаемости гинекологических заболеваний у женщин до беременности

Гинекологические заболевания	Матери детей, которые родились недоношенными							
	1-я основная группа (n=30)		2-я основная группа (n=30)		1-я группа сравнения (n=30)		2-я группа сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нарушения менструального цикла	15	50,0±18	10	33,3±17*	5	16,7±13*	0	0
Заболевания матки и придатков	20	66,7±17	15	50,0±18	10	33,3±17*	5	16,7±13*
Кисты яичников	10	33,3±17	7	23,3±15	5	16,7±13*	0	0
Эрозии шейки матки	18	60,0±17	13	43,3±18	10	33,3±17*	5	16,7±13*
Неспецифические вульвиты и вагиниты	15	50,0±18	10	33,3±17*	8	26,7±16*	5	16,7±13*
Герпетическая инфекция	5	16,7±13	3	10,0±11	0	0	0	0
Хламидийная инфекция	11	36,7±17	7	23,3±15*	5	16,7±13*	0	0

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Как видно из таблицы, эрозия шейки матки (51,7%), герпетическая (13,3%) и хламидийная (30,0%) инфекции достоверно чаще выявлялась у женщин, детей, рожденных глубоко недоношенными ( $p<0,05$ ), чем у женщин, детей из группы сравнения (25,0%, 0%, 8,3% соответственно).

Таблица 3. Особенности течения беременности матерей детей, рожденных глубоко недоношенными

Факторы	Течение беременности							
	в 1-й основной группе (n=30)		во 2-й основной группе (n=30)		в 1-й группе сравнения (n=30)		во 2-й группе сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний токсикоз	15	50,0	10	33,3	5	16,6	2	6,66
Угроза прерывания	20	66,66	19	63,33	16	53,33	7	23,33
маловодие	14	46,6	10	33,3	8	26,6	2	6,66
многоводие	10	33,3	8	26,6	3	10,0	0	
ХФПН	14	46,6	12	40,0	8	26,66	0	
Гестационная анемия	15	50,0	12	40,0	6	20	2	6,66
Гестационная нефропатия	12	40,0	9	30	7	23,3	2	6,66
кровотечение	8	26,6	6	20	4	13,33	2	6,66

Это неблагоприятно сказывалось на беременности, способствуя раннему ее прерыванию, что подтверждено и в работах Л.Г. Загорельской (2003), Н.М. Никоноровой (2005), Ж.Г. Чижовой (2007), Н.Н. Крывкиной (2015). Доказано, что патологическое течение беременности достоверно чаще встречалось у женщин, которые рожали детей глубоконедоношенными ( $p<0,05$ ), особенно с ЭНМТ (100,0%) и ОНМТ (100,0%), где чаще происходило нарушение состояния здоровья. Беременность протекала без особенностей только у 16,7% наблюдаемых женщин (n=35 из 120), преимущественно это были женщины из 2-й группы сравнения (25 из 30,  $p<0,05$ ).

Во время беременности частота осложнений возрастала у тех женщин, которые страдали хроническими заболеваниями и сочетанной патологией, характеризующая угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью, гестационной анемией и пиелонефритом. При ультразвуковых исследованиях у таких женщин выявлялись гипоксия плода (83,3%), обвитие пуповины вокруг шеи (66,7%), патология плаценты, нарушение ее структуры и толщины (21,7%), что подчеркивает наивысший риск рождения нездорового ребенка и угрозы прерывания. Наиболее частыми, статистически значимыми осложнениями течения беременности при рождении детей с ОНМТ и ЭНМТ были угроза прерывания беременности и ХФПН ( $p<0,05$ ). Статистически значимо чаще в 1-й основной группе по сравнению со 2-й основной группой встречались гестационная анемия и пиелонефрит ( $p<0,05$ ). Тогда как в группе сравнения чаще встречались такие осложнения течения беременности, как ранний токсикоз и водянка беременных ( $p<0,05$ ).

При анализе социальных факторов исследуемых семей было выявлено статистически достоверное отличие материально – бытовых условий. В семьях детей 1-й и 2-й основной группы, 80,0% матерей оценили свои материально-бытовые условия как удовлетворительные. Тогда как 30,0% женщин 1-й группы сравнения и 50,0% 2-й группы сравнения признали свои условия жизни как хорошие ( $p<0,05$ ). Все женщины считали брачный союз счастливым. Образование родителей не имело статистически достоверных различий в группах наблюдения. Тем не менее в группе сравнения женщин с высшим образованием было больше (55,6%) и не встречалось матерей с образованием ниже среднего, тогда как в 1-й основной группе преобладали женщины со средне-специальным образованием (50,0% в 1 подгруппе и 30,0% во второй подгруппе). У отцов 1-й основной группы преобладало средне-специальное образование, остальные отцы имели высшее образование, половина из которых считались военнослужащими.

Обращало на себя внимание, что все женщины при благоприятно протекавшей беременности (35 из 35) стали на учет в женской консультации в относительно ранние сроки (до 4 нед.) и наблюдались регулярно. Все беременные проживали в обеспеченных семьях с благоприятным психологическим микроклиматом и удовлетворительным уровнем санитарно-гигиенической культуры. 20 респонденток считались домохозяйками, это женщины детей из 2-й группы

сравнения, питались регулярно, не нарушали режимных моментов, не испытывали тяжелых стрессовых ситуаций. 15 женщин при благоприятно протекавшей беременности считались служащими (10 из 1-й и 5 из 2-й группы сравнения), питались менее регулярно, периодически не соблюдали двигательный режим, порой испытывали стрессовые ситуации, связанные с работой (таблица 3). Большинство из них имели выше среднего уровень физического и психического развития (33 из 36 – 91,7±9,2 %), удовлетворительные адаптационные возможности как в первую (27 из 26 – 75,0±14,4 %), так и во вторую (21 из 36 – 58,3±16,4%) половины беременности, чего не наблюдалось среди женщин с неблагоприятным течением беременности. (табл. 3).

Женщины с неблагоприятно протекавшей беременностью чаще переживали стрессовые ситуации, имели, более низкий уровень санитарной культуры (30 из 60 и 10 из 25,  $p < 0,05$ ). Более половины женщин нарушала режимные моменты (50 из 60 в основной группе и 15 из 25 в группе сравнения), (40 из 60 в основной группе и 10 из 25 в группе сравнения) респонденток питались нерегулярно, (30 из 60 в основной группе и 5 из 25 в группе сравнения) стали на учет в женской консультации на 12 недели беременности. 45 из 60 и 20 из 25 женщин использовали лекарственные препараты во время беременности, что, возможно, отрицательно сказалось на течении беременности и ухудшило состояние их здоровья. 75 из 85 беременных имели уровень физического и психического развития средний, у 45 выявлялось напряжение адаптационных возможностей, что несомненно сказалось на течении беременности. Острые респираторно-вирусные инфекции перенесли все женщины с неблагоприятным течением беременности и половина женщин с нормально протекавшей беременностью. Стационарным лечением до родов пользовались 50 пациенток (30 из 60 и 20 из 25), что недостаточно для такого контингента женщин.

## Заключение

Таким образом, высоко значимыми факторами, нарушающими состояние здоровья, способствующими неблагоприятному течению беременности, являются: перенесенные инфекционные заболевания, снижение адаптационных показателей в первую половину беременности, перенесенные стрессовые ситуации, необоснованное использование лекарственных средств, нарушения менструального цикла, наличие гинекологических заболеваний во время беременности, несвоевременная госпитализация, не соблюдение режимных моментов, манифестация хронической патологии. Доказано, что в результате отрицательных эмоций возникают нарушения плацентарного кровообращения, способствующие угрозе выкидыша, преждевременным родам, быстрому и стремительному течению родовой деятельности. Таким образом, процесс формирования плацентарной гестационной доминанты в период эмбриогенеза созревания плода, течения беременности определяются не только эндогенными, но и экзогенными причинами. Частота осложнений беременности и их структура тесно связаны со здоровьем женщины и своевременной коррекцией.

## Литература (references)

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия. – 2012. – №91(3). – С. 9-14. [Baranov A.A. *Pediatrics*. – 2012. – N91(3). – P. 9-14 (in Russian)]
2. Деметьева Г. М., Рюмина И.И, Фролова М.И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 60-66. [Dementieva G.M., Ryumina I.I., Frolova M.I. *Pediatrics*. – 2003. – N3. – P. 60-66. (in Russian)]
3. Мерзлова Н.Б, Курносков Ю.В, Винокурова Л.Н, Батурич В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – С. 121-125. [Merzlova N.B., Kurnosov Yu.V., Vinokurova L.N. *Fundamental'nyye issledovaniya*. Basic research. – 2013. – N3. – P. 121-125 (in Russian)]
4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №59(1). –С. 40-45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*.- Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2014. – N59(1). – P. 40-45 (in Russian)]
5. Филькина О.М, Андреюк О.Г, Долотова Н.В, Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т.2, №3. – С. 18-21. [Filkina O.M., Andreyuk O.G., Dolotova N.V.,

- Vorobyeva E.A. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. Children's medicine of the Northwest. – 2011. – V.2, N3. – P. 18-21. (in Russian)]
6. Blencowe H., Lawn J.E., Vazquez T. et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010 // *Journal of Pediatric Research*. – 2013. – N74. – P. 35-49.
  7. Ferrari F., Gallo C., Pugliese M. et al. Preterm birth and developmental problems in the preschool age. Part I: minor motor problems // *Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine*. – 2012. – N25(11). – P. 2154-2159.
  8. Hintz S.R., Poole W.K., Wright L.L. et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2005. – N90(2). – P. 128-133.
  9. Johnson S, Marlow N. Preterm Birth and Childhood Psychiatric Disorders // *Journal of Pediatric Research*. – 2011. – N69(5). – P. 11-18.
  10. Ko G., Shah P., Lee S.K., Asztalos E. Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates // *American journal of Perinatology*. – 2013. – N30(9). – P. 723-730.

### **Информация об авторах**

*Муц Екатерина Юрьевна* – врач-педиатр, невролог кабинета катамнестического наблюдения за детьми с врожденной перинатальной патологией, заочный аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctorneo@mail.ru

*Шестакова Вера Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctorneo@mail.ru

УДК 61.616-009

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНОПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

© Муц Е.Ю.<sup>1, 2</sup>, Шестакова В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупская, 28

<sup>2</sup>Региональный перинатальный центр, Россия, 236023, Калининград, ул. Каштановая аллея, 145

### Резюме

**Цель.** Изучить физическое и нервно-психическое развитие недоношенных детей первых трех лет жизни, рожденных с экстремально и очень низкой массой тела на территории Калининградской области.

**Методика.** Оценка физического развития с помощью центильных кривых развития для недоношенных детей от 500 до 1500 г с учётом пола и пересчетом на скорректированный возраст, а также центильные таблицы ВОЗ по весу, росту и массе для детей, рожденных более 32 недель гестации. Нервно-психическое развитие детей осуществлялось с помощью шкалы CAT/CLAMS в пересчете на скорректированный возраст.

**Результаты.** Дети, рожденные с экстремально и очень низкой массой тела чаще имеют низкие темпы прироста физических показателей на протяжении первых трех лет жизни. Это коррелирует с задержками в нервно-психическом развитии, склонностью к более частым эпизодам острых респираторных вирусных инфекции и формированием сочетанной соматической патологии: центральной нервной системы, органа зрения, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

**Заключение.** Дети с глубокой степенью недоношенности требуют углубленного наблюдения не только в первый год жизни, но и в дальнейшем, с привлечением педиатра, кардиолога, эндокринолога, иммунолога, пульмонолога, невролога, специалистов ЛФК, проведение оценки физического и нервно-психического развития с учетом скорректированного возраста, используя специальные шкалы.

**Ключевые слова:** недоношенные, дети, нервно-психическое развитие, физическое развитие, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела

## FEATURES OF PHYSICAL AND NEURO-PSYCHIC DEVELOPMENT OF EXTREMELY PREMATURE BABIES OF EARLY AGE BORN WITH A VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY MASS IN KALININGRAD REGION

Muts E.Yu.<sup>1, 2</sup>, Shestakova V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia,

<sup>2</sup>Regional Perinatal Center, 145, Kashtanovaja Alley St. 236023, Kaliningrad, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the physical and neuropsychic development of premature babies of the first three years of life, born with an extremely and very low body weight in the territory of the Kaliningrad region.

**Methods.** Assessment of physical development using centile developmental curves for premature babies from 500 to 1500 grams, taking into account sex and recalculated age, and WHO centile tables by height and weight for children born over 32 weeks of gestation. The neuropsychic development of children was analyzed with the help of CAT/CLAMS scale in recalculation for corrected age.

**Results.** Children born with extremely and very low body weight often have low rates of growth of physical indicators during the first three years of life. This correlates with delays in neuropsychic development, a tendency to more frequent episodes of acute respiratory viral infections and the formation of a combined somatic pathology: the central nervous system, the organ of vision, the respiratory and cardiovascular systems.



**Conclusion.** Children with a deep degree of prematurity require in-depth observation not only in the first year of life, but also in the future, with the involvement of a paediatrician, cardiologist, endocrinologist, immunologist, pulmonologist, neurologist, exercise therapy specialists, behaviour assessment of physical and neuropsychic development taking into account the adjusted age, using special scales.

*Keywords:* premature babies, neuropsychic development, physical development, extremely low body weight, very low body weight

## Введение

В последнее десятилетие во всем мире отмечается тенденция к возрастанию преждевременного рождения детей, что связано с переходом на новые критерии живорождения: родившимся считается ребенок на сроке не менее 22 недель гестации и весом 500 г и более. В России, по данным НИЦ АГиП РАМН за 2017 г., выживаемость недоношенных детей массой 500-749 г, 750-999 г, 1000-1249 г, 1250-1499 г составила 12,5%, 66,7%, 84,6% и 92,7% соответственно [1]. Физическое развитие детей – один из основных показателей комплексной оценки здоровья, который представляет собой совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процесс его роста и созревания. Дети, рожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела, имеют низкие показатели физического развития относительно доношенных детей на протяжении первых трех лет жизни [1, 2]. У глубоко недоношенных детей низкие темпы прироста показателей физического развития отмечаются с первых недель жизни. Это обусловлено влиянием многих факторов: тяжестью состояния ребенка в перинатальном периоде в связи с выраженной морфологической, метаболической и функциональной незрелостью всех органов и систем в условиях стресса, что значительно затрудняет процесс адаптации в неонатальном периоде и требует больших энергетических затрат. В сочетании с трудностями вскармливания, особенностями всасывания и усваивания питательных веществ в кишечнике с первых дней жизни формируется энергетический дефицит, одним из проявлений которого может быть низкий прирост показателей физического развития в периоде адаптации и более поздние сроки [3, 4]. Несбалансированный по нутриентам пищевой рацион ребенка может привести к неблагоприятным последствиям как в физическом, так и в интеллектуальном развитии. В научной литературе разрозненны данные о физическом и нервно-психическом развитии детей, рожденных недоношенными на разных сроках гестации.

Цель работы – изучить физическое и нервно-психическое развитие недоношенных детей первых трех лет жизни, рожденных с экстремально и очень низкой массой тела на территории Калининградской области

## Методика

В исследовании приняло участие 120 недоношенных детей, рожденных от первобеременных женщин, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. 30 детей с экстремально-низкой массой тела и 30 детей с очень низкой массой тела составили 1-ю и 2-ю основные группы наблюдения, 30 детей, рожденных на сроке гестации 32-34 недели и 30 детей, рожденных на сроке 35-37 недель составили первую и вторую группы сравнения. Оценка физического развития помощью центильных кривых развития для недоношенных детей от 500 до 1500 г с учетом пола и пересчетом на скорректированный возраст, а также центильные таблицы ВОЗ по весу, росту и массе для детей, рожденных более 32 недель гестации. Нервно-психическое развитие детей осуществлялось с помощью шкалы CAT/CLAMS в пересчете на скорректированный возраст. Низкими показателями физического развития считались значения массы тела, роста, окружности головы, находящиеся в диапазоне менее 10-й центили согласно соответствующим центильным кривым.

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel и использованием параметрического критерия Стьюдента. Значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

К 12 мес. скорректированного возраста среди детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела только 56,6% (n=17) детей имели удовлетворительные показатели выше 10 центиля по массе, показатели ниже 10 центиля составили 43,3% (n=13). Во второй основной группе наблюдались похожие тенденции: только 60,0% детей имели достаточную показатели по массе (n=18), низкие показатели – 40,0% детей (n=12). По сравнению с основной группой дети, рожденные в 32-34 и 35-37 недели чаще имели нормальные показатели физического развития в 12 месяцев: 76,6% (n=23) и 86,6% (n=26).

При оценке роста в 12 месяцев скорректированного возраста было получено, что в первой и второй основных группах наблюдения 18 детей в 1-й основной группе и 20 детей во 2-й основной группе имели удовлетворительные показатели (60,0% и 66,6% соответственно), тогда как в группах сравнения этот процент составил 80,0% и 90,0% (n=24 и 28 соответственно,  $p<0,05$ ). При оценке окружности головы было получено, что в группе детей, рожденных с экстремально низкой массой тела 11 детей имели низкие показатели данного параметра, что составило 36,7%, в группе детей с очень низкой массой тела 9 имели низкие показатели, что составило 30,0%, тогда как в 1-й и 2-й группах сравнения 24 и 28 детей имели нормальные показатели (80,0% и 93,3% соответственно,  $p<0,05$ ).

Дети, рожденные, с экстремально низкой массой тела имели нормальные показатели нервно-психического развития только в 24,5% случаев, тогда как в группе среди детей с очень низкой массой тела данный показатель составил 48,2% ( $p<0,05$ ). При этом у детей, имеющих низкие показатели физического развития чаще встречалась задержка психомоторного и психоречевого развития в обеих группах наблюдения (58,4% в первой группе и 26,2% во второй группе,  $p<0,05$ ) (табл. 1) При сравнении средних показателей массы тела в динамике на первом году жизни между мальчиками и девочками достоверных различий не выявлено.

Таблица. Исходы нервно-психического развития у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Психомоторное развитие	6 мес.	1 год	2 года	3 года
Норма	5 (16,6%)	6 (20,0%)	8 (26,6%)	10 (33,3%)
Задержка психомоторного развития	24 (80,0%)	18 (60,0%)	15 (50,0%)	12 (40,0%)
Задержка познавательного развития	12 (40,0%)	17 (56,6%)	15 (30,0%)	22(73,3%)
Задержка речевого развития	16 (53,3%)	17 (56,6%)	19 (63,3%)	26 (86,6%)
Сочетанные формы	24 (80,0%)	12 (40,0)	14 (46,6%)	11 (36,6%)

Оценка неврологического статуса в раннем неонатальном периоде показала, что большая часть детей с экстремально низкой массой тела (80,0%,  $p<0,05$ ) чаще имели поражение центральной нервной системы в виде синдрома угнетения и в дальнейшем синдром мышечной гипотонии на первом году жизни по сравнению со 2 группой наблюдения (60,0%,  $p<0,05$ ). Тяжелые поражения центральной нервной системы часто ассоциировались с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний II-III ст. и перивентрикулярной лейкомаляции (40,0%,  $p<0,05$ ) среди детей с 1 и 2 группой. У детей с экстремально низкой массой тела сосательный рефлекс появлялся в среднем 56-59 день, у детей с очень низкой массой тела на 38-39 день. Врожденные безусловные рефлексы лучше вызывались у детей с очень низкой массой тела, рефлекс опоры был положительный с детей в первой группе в 8,2% случаях, тогда как у детей с очень низкой массой тела в 15,7% ( $p<0,05$ ), рефлекс автоматической ходьбы отсутствовал у детей с экстремально низкой массой тела и вызывался у детей с очень низкой массой тела в 5,2% случаев ( $p<0,05$ ).

При оценке психомоторного развития с учётом скорректированного возраста было отмечено более низкие темпы прироста в освоении двигательных навыков у детей 1 группы наблюдения. Дети с экстремально низкой массой тела позже начали сидеть с 9 месяцев скорректированного возраста (дети 2 группы с 7 месяцев), стоять у опоры с 12 месяцев (дети 2 группы с 10 месяцев), ползание на четвереньках освоили в 12 месяцев, ходьба без опоры в 14 месяцев (дети 2 группы в 12 месяцев). За год дети с экстремально низкой массой тела имели до 6,2 эпизодов острых респираторных вирусных инфекции, этот процент был ниже среди детей, находящихся на грудном вскармливании (56,7% и 25,6% соответственно), тогда как у детей во второй группе наблюдения количество эпизодов составило 4,7; чаще у детей получавших инвазивную ИВЛ или длительное нахождение на неинвазивной вентиляции легких с помощью «назального сипапа» (NCPAP).

Среди патологии дыхательной системы наиболее часто встречались бронхолегочная дисплазия (68,4% среди первой группы и 44,5% среди детей во второй группе), также встречались анемии недоношенных детей почти в 100 % случаев в 1 группе и 83,2% во второй группе, чаще у детей на грудном вскармливании; перивентрикулярные кровоизлияния 2-3 степени наиболее часто встречались в 1 группе детей (45,6%, 18,3%;  $p < 0,05$ ), ретинопатия 4-5 степени чаще встречалась среди детей с ЭНМТ и ассоциировалась с неблагоприятным исходом для нервно-психического развития ребенка. При оценке физического развития к 24 месяцам скорректированного возраста было получено, что доля детей, имеющих нормальные массовые показатели увеличилась в 1 и 2 основных группах с 56,6% в первой группе до 63,3% ( $n=19$ ), с 60,0% во второй основной группе до 67,0% ( $n=20$ ). В группах сравнения также наблюдалось увеличение количества детей, имеющих нормальные массовые показатели с 76,6% до 83,3% ( $n=25$ ) и с 86,6% до 93,4% в группе детей, рожденных в 35-37 недель гестации. При оценке роста было получено, что доля детей имеющие нормальные параметры в 24 месяца в группах детей, рожденных с экстремально и очень низкой массой тела составила 70,0% ( $n=20$ ), тогда как в первой и второй группах сравнения этот показатель составил 83,3% и 90,0% соответственно ( $n=25$  и 27,  $p < 0,05$ ). К 24 месяцам скорректированного возраста у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела нормальные показатели нервно-психического развития встречались только в 26,7% случаев, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 66,7% и 83,3% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Среди детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела достоверно чаще встречались задержка психомоторного и познавательного развития (60,0% и 56,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), задержка речевого развития была диагностирована почти в половине случаев (56,7%,  $p < 0,05$ ), сочетанные формы встречались в 46,6% наблюдений ( $n=14$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе физического развития в 36 месяцев были получены данные, что количество детей, имеющих низкие массовые показатели составляет 10 детей (33,3% 1-я группа наблюдения) и 8 детей (26,6% 2-я группа наблюдения), тогда как в группе сравнения данный показатель составил 13,3% и 6,7% ( $n=4$  и  $n=2$  соответственно). Нормальные показатели роста к трем годам у детей с экстремально низкой массой тела встречались в 63,3% наблюдений ( $n=19$ ), тогда как в первой группе сравнения этот показатель составил 86,6%, во второй группе сравнения 90,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Изучая параметры окружности головы к 3 годам были получены данные, что 46,7% детей в первой группе и 40,0% детей второй основной группы имеют низкие показатели, тогда как в группах сравнения данный процент детей составил 26,6% и 13,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди нарушений нервно-психического развития к 36 месяцам у детей 1 и 2-й групп наблюдения лидировали задержка речевого и познавательного развития (86,6% и 73,3%).

## Обсуждение результатов исследования

На протяжении первого года жизни глубоко недоношенные дети имели низкие темпы прироста масса-ростовых показателей, что согласуется с литературными данными Г.А. Алямовской и соа вт. (2009). На протяжении первых 6 месяцев имеет место «догоняющий вес» и отставание в росте. Также на протяжении первых 5-6 месяцев дети, рожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела, имеют низкие темпы прироста психомоторных навыков, к 1 году только 20,0% детей имеют нормальные показатели нервно-психического и психомоторного развития.

В литературных источниках есть данные, свидетельствующие о том, что глубоко недоношенные дети догоняют своих сверстников по психомоторному развитию к 12-14 месяцам скорректированного возраста. Однако по собственным данным даже к трем годам только 33,3% детей имели нормальные темпы психомоторного и нервно-психического развития. Однако, следует отметить, что благодаря внедрению новых технологии в выхаживании глубоко недоношенных детей и нутритивной поддержке увеличивается количество детей, имеющих гармоничные параметры физического развития, что дает возможность детям, рожденным после 30 недель догнать своих доношенных сверстников в более ранние сроки.

Дети, рожденные на сроке более 32 недель гестации имеют темпы прироста более плавные, приближающиеся к темпам прироста у доношенных детей: в первые 6 месяцев более быстрый прирост длины, во втором полугодии, наоборот, более медленный. В литературе описаны феномены «плато» у глубоко недоношенных детей, что согласуется с нашими данными [2, 4]. Если в возрасте 1-2 месяцев феномен «плато» можно объяснить тяжелым состоянием ребенка, течением внутриутробных инфекций, септическими состояниями, то к возрасту 5-6 месяцев, видимому феномен «плато» связан с недостаточной нутритивной поддержкой на амбулаторном этапе, что согласуется с данными, полученными из амбулаторных карт, а именно неадекватно позднее введение прикорма глубоко недоношенным детям, что необходимо учитывать при

создании индивидуального плана реабилитации для глубоко недоношенных детей. Согласно полученным данным, доказана взаимосвязь нарушений физического развития и отставании в психомоторном и нервно-психическом развитии, что также было показано в работах Г.А. Алямовской, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахаровой [1]. Соответственно, необходима ранняя коррекция выявленных нарушений для снижения инвалидизации и улучшения качества жизни глубоко-недоношенных детей.

## Заключение

Анализ физического развития и нервно-психического развития недоношенных детей на протяжении первых 3-х лет жизни выявил статистически достоверную зависимость антропометрических показателей от гестационного возраста при рождении. Дети, рожденные с экстремально и очень низкой массой тела до 32 недель гестационного возраста чаще имеют низкие темпы прироста физических показателей на протяжении первых трех лет жизни. Такие дети формируют задержки нервно-психического развития и сочетанные соматические патологии: центральной нервной системы, органа зрения, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Это обуславливает необходимость комплексного подхода ведения данной категории детей в условиях амбулаторно-поликлинического звена с обязательной оценкой физического и нервно-психического развития, используя специальные шкалы на протяжении первых 3-х лет жизни. Дети с глубокой степенью недоношенности требуют углубленного наблюдения не только в первый год жизни, но и в дальнейшем, с привлечением педиатра, кардиолога, эндокринолога, иммунолога, пульмонолога, невролога, специалистов лечебной физкультуры.

## Литература (references)

1. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №3. – С. 20-28. [Alyamovskaya G. A., Keshinyan E.S. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2009. – N3. – P. 20-28 (in Russian)]
2. Дуленков А.Б., Потапова О.В., Милева О.И., Гераскина В.П. Современные задачи вскармливания недоношенных детей // Практика педиатра. – 2008. – №1. – С. 38-40. [Dulenkov A.B., Potapova O.V., Mileva O.I., Geraskina V.P. *Praktika pediatria*. Pediatrician practice. – 2008. – N1. – P. 38-40 (in Russian)]
3. Кешишян Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка // Лечащий Врач. – 2004. – №5. – С. 21-27. [Keshishyan E.S. *Lechashchiy vrach*. Journal of the attending physician. – 2004. – N5. – P. 21-27. (in Russian)]
4. Рюмина И. И., Яковлева М.М. Особенности вскармливания недоношенных детей // Русский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 146-149. [Ryumina I.I., Yakovleva M.M. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2011. – N3. – P. 38-40 (in Russian)]
5. Халецкая О.В., Соколова О.Г., Довиденко Р.Х. Современный подход к диагностике перинатальных гипоксических поражений нервной системы у детей первого года жизни // Современные технологии в медицине. – 2009. – №2. – С. 46-52. [Khaletskaya O.V., Sokolova O.G., Dovidenko R.Kh. *Sovremennyye tekhnologii v medicine*. Modern technology in medicine. – 2009. – N2. – P. 46-52 (in Russian)]
6. Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Кривоножко С.В. Перинатальные исходы у недоношенных детей с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №4. – С. 57-63. [Shalina R.I., Vykhristnyuk Yu.V., Krivonozhko S.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2004. – N3. – P. 57-63 (in Russian)]
7. Aggett P.J., Agostini C., Axelsson I. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committie on nutrition // Journal of Pediatrics. – 2006. – V.42. – P. 596-603.
8. Doyle L., Andersen P. Adult Outcome of Extremely Preterm Infants // Pediatrics. – 2010. – N126. – P. 342-351.
9. Farooqi A. Growth in 10 to 12 Year Old Children Born at 23 to 25 Weeks' Gestation in the 1990s // A Swedish National Prospective Follow-up Study // Pediatrics. – 2006. – N118. – P. 1452-1465.

## Информация об авторах

Муц Екатерина Юрьевна – врач-педиатр, невролог кабинета катamnестического наблюдения за детьми с врожденной перинатальной патологией, заочный аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctorneo@mail.ru

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctorneo@mail.ru

УДК 616-053.3:618.3-06

## ОЦЕНКА АДАПТАЦИИ МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ С ЛЕГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЗАМЕДЛЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

© Иванов Д.О., Деревцов В.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

### Резюме

**Цель.** Оценить адаптацию организма младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.

**Методика.** Обследовано 609 детей. С рождения под наблюдением 141 ребенок, из них рождены в исходе осложненных беременностей и родов, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести – 72 (1-я группа) и без таковой – 69 (2-я группа) от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Дети доношенные, зрелые, осматривались в 1 (131), 3 (118), 6 (109), 12 (110 детей) месяцев жизни. Комплексный анализ данных анамнеза, физикального осмотра, кардиоинтервалографии и адаптации организма к условиям среды. Непараметрические методы статистического анализа.

**Результаты.** У детей 1-й и 2-й группы удовлетворительная адаптация организма к условиям среды имела место при рождении у 27,78 и 18,84%, в 1 месяц у 33,33 и 24,62%, в 3 месяца у 29,82 и 37,7%, в 6 месяцев у 49,09 и 46,3%, в 12 месяцев у 46,15 и 50%. Напряжение и перенапряжение адаптации зафиксировано у 26,39 и 26,09%, 34,85 и 33,85%, 35,09 и 31,15%, 29,09 и 35,19%, 19,23 и 24,14%. Неудовлетворительная адаптация определена у 36,11 и 40,58%, 21,21 и 26,25%, 22,81 и 19,67%, 14,55 и 9,26%, 25 и 18,97%. Срыв адаптации выявлен у 9,72 и 14,49%, 10,61 и 15,38%, 12,28 и 11,48%, 7,27 и 9,26%, 9,62 и 6,9% детей соответственно.

**Заключение.** Изучение особенностей адаптации организма к условиям среды в научном мире является перспективным, а внедрение в практическое здравоохранение с этапа перинатального центра оценки степени адаптации организма к условиям среды с выделением групп диспансерного наблюдения и последующим определением ее в критические периоды роста организма на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи обосновывает персонализированный подход в системе диспансерного наблюдения младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.

**Ключевые слова:** замедление внутриутробного роста, адаптация, младенцы

## ASSESSMENT OF ADAPTATION OF INFANTS BORN WITH MILD INTRAUTERINE GROWTH AND DEVELOPMENT DELAY

Ivanov D.O., Derevtsov V.V.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St.-Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To estimate adaptation of the organism of babies born with light severity of delay of pre-natal growth.

**Methods.** 609 children were examined. Since the birth 141 children were under observation, born as a result of complicated pregnancies and deliveries including babies with fetus development delay of light severity – 72 (group 1) and without it – 69 (group 2) cases from mothers with the burdened somatic and obstetric and gynecologic anamnesis. Full-term, mature children were observed at 1 (131), 3 (118), 6 (109), 12 (110 children) months. Comprehensive case history analysis, physical examination, assessment of cardiointervalography and body adaptation to the environment were performed. Non-parametric methods of statistical analysis were used.

**Results.** In children of group 1 and 2 satisfactory adaptation of the organism to conditions of the environment took place at birth in 27.78 and 18.84%, in 1 month – in 33.33 and 24.62%, in 3 months - in 29.82 and 37.7%, in 6 months - in 49.09 and 46.3%, in 12 months - in 46.15 and 50%. Tension and overstrain of adaptation was recorded in 26.39 and 26.09%, 34.85 and 33.85%, 35.09 and 31.15%, 29.09

and 35.19%, 19.23 and 24.14%. Unsatisfactory adaptation was defined at 36.11 and 40.58%, 21.21 and 26.25%, 22.81 and 19.67%, 14.55 and 9.26%, 25 and 18.97%. Failure of adaptation is revealed at 9.72 and 14.49%, 10.61 and 15.38%, 12.28 and 11.48%, 7.27 and 9.26%, 9.62 and 6.9% of children respectively.

**Conclusion.** Study of characteristics of body adaptation to the environment in the scientific community is a perspective area, and any practical application (starting with perinatal centres) of assessment of body adaptation to the environment with follow-up groups identification and further determination during critical periods of growth and development (outpatient monitoring) justifies patient-specific approach to outpatient follow-up of infants born with mild intrauterine growth and development retardation.

*Keywords:* intrauterine growth and development retardation, adaptation, infants

## Введение

Замедление внутриутробного роста – это состояние которое появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода, проявляется у новорожденного снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на два и более стандартных отклонений (или ниже 10-го центиля) по сравнению с должноствующей для гестационного возраста (то есть срока беременности, при котором ребенок родился) [3, 11]. Несмотря на обозначенные в определении критерии, успехи, достигнутые современной медициной, при диагностировании замедления роста плода / замедления внутриутробного роста и его последствий у врачей возникают трудности. В настоящее время этот диагноз является одним из сложных, в некоторых случаях не выставляется. Имеются нестандартные ситуации в получении объективных статистических данных, которые могли бы прояснить сложившуюся ситуацию. Значение замедления внутриутробного роста для состояния здоровья младенцев представлено в литературе [1-3, 5-11, 13-15]. Последствия прослеживаются на протяжении всей жизни индивида. Если нет клинических проявлений, это не значит, что нет изменений в состоянии здоровья. Отметим, что особенности течения и коррекции нозологических форм у таких детей совсем не известны, что не способствует раннему выявлению и дифференциальному диагностированию патологических состояний, своевременному и адекватному лечению. Как показывает опыт работы учреждений здравоохранения Российской Федерации подавляющее большинство детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров выписываются как практически здоровые и также наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях. Установленные факты приводят к усугублению проблемы заболеваемости и инвалидизации взрослых, определяя социальные и экономические затраты, и свидетельствуют об отсутствии мер системного характера по совершенствованию оказания медицинской помощи данной категории пациентов, такие дети остаются без должного внимания специалистов.

Цель – оценить адаптацию организма младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.

## Методика

Исследование проводилось на базах отделений физиологии новорожденных и консультативно-диагностических отделений Перинатальных центров клиник ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования не зафиксировано. Нежелательные явления отсутствовали. Существенных ограничений исследования не имелось.

Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы являлось наличие осложненных беременностей, в том числе с разными типами легкой степени тяжести замедления роста плода, а также без таковой, у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез. Критерием исключения участников исследования являлось замедление роста плода, обусловленное наследственными и инфекционными факторами. Участие в исследовании было прекращено по добровольному желанию законных представителей и с окончанием запланированного срока наблюдения.

Диагноз замедление роста плода изначально был выставлен врачами-гинекологами, а в последующем замедление внутриутробного роста подтверждено и врачами-неонатологами, что

отражено документально. Врачи-неонатологи диагностировали замедление внутриутробного роста у новорожденного при снижении массы тела на два и более стандартных отклонений (или ниже 10-го центиля) по сравнению с должствующей для гестационного возраста (то есть срока беременности, при котором ребенок родился). Асимметричный тип легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при дефиците массы тела 1,5 – 2 стандартных отклонения (в интервале центилей  $P_{10}$  –  $P_3$ ) при нормальной или умеренно сниженной длине тела по отношению к сроку гестации. Симметричный тип легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при снижении как массы тела, так и длины тела более 2 стандартных отклонений (ниже 3-го центиля) по отношению к сроку гестации.

С рождения в динамике года жизни под наблюдением находились 3 группы зрелых новорожденных, из них 1-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением внутриутробного роста легкой степени тяжести, 2-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, но без таковой, матерями с отягощенным соматический и гинекологический анамнезом, 3-я группа – практически здоровые дети, рожденные от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей. Группу 1 составили дети 1а подгруппы, рожденные с асимметричным типом замедления внутриутробного роста, и дети 1б подгруппы, рожденные с симметричным типом замедления внутриутробного роста (табл. 1).

Таблица 1. Количество обследованных детей в изучаемые возрастные периоды роста организма

Количество пациентов, n (abc)	1-я группа			2-я группа	Всего
	1-я группа	1а подгруппа	1б подгруппа		
2-3 сутки жизни	72	57	15	69	141
1 месяц жизни	66	52	14	65	131
3 месяца жизни	57	45	12	61	118
6 месяцев жизни	55	42	13	54	109
12 месяцев жизни	52	41	11	58	110
Итого	302	237	65	307	609

Через естественные родовые пути рождены 55 (76,39%) детей 1-й группы и 59 (85,51%) детей 2-й группы. Все обследованные дети рождены в срок 37 - 42 недели беременности, осматривались в 1, 3, 6, 12 месяцев жизни. Запланирована продолжительность периода включения в исследование 6 месяцев. Продолжительность периода наблюдения составляла 18 месяцев. В ходе исследования не произошло смещения временных интервалов. Медицинское вмешательство проводилось по необходимости. Оценка массы тела и длины тела новорожденных, включенных в исследование, представлена в табл. 2, 3.

На грудном вскармливании до 3-х месяцев жизни находились 49 (85,96%) детей 1-й группы, 48 (78,69%) детей 2-й группы; до 6-ти месяцев жизни 42 (76,36%) ребенка 1-й группы, 38 (70,37%) детей 2-й группы; до 12-ти месяцев жизни 12 (23,07%) детей 1-й группы, 12 (20,69%) детей 2-й группы.

Регистрацию показателей осуществлял В.В. Деревцов, что включало комплексный анализ данных анамнеза, общеклинического обследования, кардиоинтервалографии, электрокардиографии, эхоэнцефалографии, эхокардиографии с доплерографией. Кардиоинтервалографию выполняли с использованием электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» (АО «Ижевский мотозавод «Аксион-Холдинг»», Ижевск).

Методика кардиоинтервалографии. Электрокардиограмму записывали во II стандартном отведении, при скорости движения ленты 25 мм / сек. Последовательный ряд 100 кардиоциклов регистрировали в положении ребенка лежа, в момент проведения тилт-теста. В качестве тилт-теста при рождении использовали изменение положения головного конца кровати (подъем на 30°), начиная с 6 месяцев жизни запись производили в положении сидя, а в возрасте 12 месяцев жизни в вертикальном положении [12]. Определяя интервал R-R, составляли динамический ряд. Рассчитывали следующие показатели:

Таблица 2. Оценка описательной статистики динамики массы тела (г) и длины тела (см) у новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный размах
Масса тела, г	1а подгруппа	57	2770	2120	3100	2600	2900	980	300
	1б подгруппа	15	2390	1960	2870	2300	2590	910	290
	2-я группа	69	3350	2630	4070	3020	3610	1440	590
	1-я группа	72	2720	1960	3100	2540	2840	1140	300
	норма	25	3350	3100	3650	3250	3450	550	200
Длина тела, см	1а группа	57	49,00	47	52	48	50	5,00	2,00
	1б группа	15	48,00	45	50	47	49	5,00	2,00
	2-я группа	69	52,00	49	57	50	53	8,00	3,00
	1-я группа	72	49,00	45	52	48	50	7,00	2,00
	норма	25	51,00	49,5	53	50,5	52	3,50	1,50

Таблица 3. Оценка сравнительного статистического анализа динамики массы тела (г) и длины тела (см) у новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Критерий Колмогорова-Смирнова
Масса тела, г	1а & 1б подгруппа	57 & 15	2770 & 2390	2600 & 2300	2900 & 2590	p=0,001
	1а подгруппа & 2-я группа	57 & 69	2770 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p=0,001
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	2390 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p=0,001
	1б подгруппа & норма	15 & 25	2390 & 3350	2300 & 3250	2590 & 3450	p=0,001
	1-я & 2-я группа	72 & 69	2720 & 3350	2540 & 3020	2840 & 3610	p=0,001
Длина тела, см						
1б подгруппа & 2-я группа		15 & 69	48 & 52	47 & 50	49 & 53	p=0,001

$M_0$  (мода) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризующее гуморальный канал регуляции, уровень функционирования системы;

$AM_0$  (амплитуда моды) – число значений  $M_0$ , выраженное в процентах, определяющее состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы;

$\Delta X$  (вариационный размах) – разница между максимальным и минимальным значением длительности интервала R-R, отражало уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы;

ИН (индекс напряжения) – информировал о напряжении компенсаторных ресурсов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма, характеризовал исходный вегетативный тонус. Рассчитывался по формуле:

$$ИН = \frac{AM_0}{2 \times M_0 \times \Delta X}$$

Адаптационные возможности изучали на основании функционирования вегетативной нервной системы, обуславливающей адекватную нагрузку работу систем, организма в целом. Степень адаптации организма к условиям среды характеризовали по классификации Козловой Л.В. [4], согласно которой выделили 4 уровня. 1) Удовлетворительная адаптация – состояние полной или частичной адаптации организма к неадекватным условиям среды при минимальном напряжении регуляторных систем. 2) Напряжение и перенапряжение адаптации – состояние, характеризующееся изменением показателей, связанных преимущественно с процессами регуляции функции, при которых приспособление к неадекватным условиям среды может быть только кратковременным. 3) Неудовлетворительная адаптация – состояние, которое отличается



еще более выраженными изменениями регуляторных процессов (с явлениями астенизации, снижения функционального резерва), при котором регуляторные процессы не способны вывести организм ребенка к оптимальной, адекватной реакции на воздействие факторов внешней среды. 4) Срыв адаптации – состояние, характеризующееся наличием гомеостатических нарушений в условиях покоя, проявляющихся неадекватным изменением уровня функционирования основных систем организма.

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическими комитетами ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России и ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Подсчитывались следующие параметры: количество (n), медиана (Me), квартили (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), минимальное (min) и максимальное (max) значения, размах, интерквартильный размах. Сравнение двух независимых групп осуществлялось при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Статистически значимые считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

У всех новорожденных наблюдалась транзиторная потеря первоначальной массы тела. Из них у 45 (62,5%) новорожденных 1-й группы и у 36 (52,17%) новорожденных 2-й группы транзиторная потеря первоначальной массы тела имела место на 1-2 сутки жизни, в остальных случаях она отмечалась на 3-4 сутки жизни. У 4 (5,56%) новорожденных 1-й группы и у 5 (7,25%) новорожденных 2-й группы зафиксирована транзиторная потеря первоначальной массы тела более 10%. У 1 (25%) новорожденного 1-й группы и у 2 (40%) новорожденных 2-й группы транзиторная потеря первоначальной массы тела более 10% определена на 3-4 сутки жизни (табл. 4), в остальных случаях она развивалась на 2-е сутки жизни. Оценить сроки восстановления транзиторной потери первоначальной массы тела нам не представилось возможным, так как подавляющее большинство новорожденных выписаны из перинатальных центров на 3-5 сутки жизни.

У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы транзиторная гипогликемия развивалась в 1,13 раза чаще (табл. 4). У новорожденных 1-й группы уровень глюкозы в крови достигал минимальных значений на 2 сутки жизни в 1,6 раза чаще. У подавляющего большинства новорожденных лечение транзиторной гипогликемии не проводилось.

У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы токсическая эритема наблюдалась в 1,72 раза чаще, а родовая опухоль в 1,77 раза реже (табл. 4). Во всех случаях токсическая эритема не определялась к моменту выписки из перинатальных центров, а родовая опухоль у подавляющего большинства новорожденных 1-й группы не определялась на 3 сутки жизни. У новорожденных 2-й группы аналогичных изменений не наблюдалось.

У всех новорожденных развивались транзиторные гипербилирубинемия и эритродиерез. У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы транзиторная гипербилирубинемия сопровождалась физиологической желтухой в 1,2 раза чаще, при этом на 2-е сутки жизни клинически проявлялась в 2 раза чаще. У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы эритродиерез, сопровождавшийся транзиторной анемией, развивался в 2,79 раза реже (табл. 4).

У 48,39% новорожденных 1-й группы и у 35,42% новорожденных 2-й группы межпредсердное сообщение не функционировало на 2-3 сутки жизни. У 88,71% новорожденных 1-й группы и у 85,42% новорожденных 2-й группы имело место функциональное закрытие артериального протока. У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы транзиторная полицитемия развивалась в 1,2 раза чаще, транзиторные гиперфункция и нарушение метаболизма миокарда в 1,22 раза реже (табл. 4).

Транзиторная активация симпатoadреналовой системы наблюдалась у всех новорожденных. У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы определялись менее выраженные изменения (табл. 4, 5, 6).

Таблица 4. Оценка течения неонатального периода жизни у новорожденных

Показатель, абс. (%), M±SD	1-я группа, n=72	2-я группа, n=69
<b>Переходные физиологические состояния</b>		
Транзиторные особенности со стороны метаболизма:		
– потеря первоначальной массы тела, %: на 1-2 сутки жизни >10%	45 (62,5)	36 (52,17)
из них >10% на 4 сутки жизни	55 (5,56)	5 (7,25)
– гипогликемия	1 (25)	2 (40)
	14 (33,33)	5 (29,41)
Транзиторные изменения со стороны кожных покровов:		
– токсическая эритема	9 (12,5)	5 (7,25)
– родовая опухоль	10 (13,89)	17 (24,64)
Транзиторные особенности со стороны раннего неонатального гемопоэза:		
– эритродиализ, сопровождавшийся транзиторной анемией	9 (15,25)	17 (42,5)
– гипербилирубинемия, сопровождавшаяся физиологической желтухой	49 (68,06)	39 (56,52)
Транзиторные особенности со стороны кровообращения:		
– функционирующее межпредсердное сообщение	32 (51,61)	31 (64,58)
– открытый артериальный проток на 2-5 сутки жизни	7 (11,29)	7 (14,58)
– полицитемия	18 (30,51)	10 (25)
– гиперфункция и нарушение метаболизма миокарда	47 (65,25)	55 (79,71)
Транзиторная активация симпатoadренальной системы:		
– гиперсимпатикотония	70 (97,22)	67 (97,1)
– гиперсимпатикотоническая нейровегетативная реактивность	19 (26,39)	14 (20,29)
<b>Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни</b>		
6-7 баллов	0	3 (4,35)
7-8 баллов	15 (20,83)	4 (5,8)
7-9 баллов	57 (79,17)	62 (89,86)
<b>Изменения со стороны центральной нервной системы</b>		
Церебральная ишемия I–II степени тяжести	47 (65,28)	33 (47,83)
Клинические проявления:	47 (65,28)	33 (47,83)
– угнетение центральной нервной системы	21 (44,68)	6 (18,18)
– возбуждение центральной нервной системы	8 (17,02)	12 (36,36)
– расстройства со стороны вегетативной нервной системы	18 (38,3)	15 (45,46)
– сочетание изменения	18 (38,3)	16 (48,49)
Данные нейросонографии:	31 (43,06)	25 (36,23)
– внутрижелудочковые кровоизлияния I степени	2 (6,45)	2 (8)
– субарахноидальное кровоизлияние	0	1 (4)
– кисты сосудистых сплетений	19 (61,29)	12 (48)
– расширение желудочков головного мозга до I степени	10 (32,26)	10 (40)
– сочетанные изменения	4 (12,9)	3 (12)
Кефалогематома	3 (4,17)	5 (7,25)
<b>Другие изменения</b>		
Крипторхизм	3 (4,17)	2 (2,9)
Гипоспадия	1 (1,39)	1 (1,45)
Гидроцеле	2 (2,78)	4 (5,8)
Пиелозктазия почек	6 (8,33)	2 (2,9)
Удвоение чашечно-лоханочной системы почки	0	2 (2,9)
Косолапость врожденная	1 (1,39)	0
Ложный копчиковый ход	1 (1,39)	0
Расщелина твердого неба	0	1 (1,45)
Врожденная киста легкого	0	1 (1,45)
<b>Изменения со стороны сердца</b>		
Аневризма межпредсердной перегородки	62 (100)	48 (100)
Прогиб передней створки митрального клапана	2 (3,23)	2 (4,17)
Дефект межжелудочковой перегородки	6 (9,68)	1 (2,08)
Дополнительные трабекулы и/или хорды в полости левого желудочка	6 (9,68)	6 (12,5)
Сочетанные изменения	40 (64,52)	30 (62,5)
	32 (51,61)	29 (60,42)

Примечание: общий анализ крови выполнили у 59 детей 1-й группы, у 40 детей 2-й группы; уровень сахара в крови определили у 42 и 17 новорожденных соответственно

Таблица 5. Оценка описательной статистики симпатической активности ( $AM_0$ , условные единицы) у младенцев на 2-3 сутки жизни

Параметр	N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный размах
1а группа	57	39	15	81	30,00	44,00	66	14
1б группа	15	39	14	61	29,00	45,00	47	16
1-я группа	72	39	14	81	29,05	44,50	67	15
2-я группа	69	43	16	93	31,00	55,00	77	24
норма	25	38	32	44	35,00	41,00	12	6

Таблица 6. Оценка сравнительного статистического анализа симпатической активности ( $AM_0$ , условные единицы) у младенцев на 2-3 сутки жизни

Параметр	N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Критерий Колмогорова-Смирнова
1а & 2-я группа	57 & 69	39 & 43	30 & 31	44 & 55	p=0,001
1б & 2-я группа	15 & 69	39 & 43	29 & 31	45 & 55	p=0,001

Оценка течения переходных физиологических состояний позволила сделать вывод о том, что его особенности регистрировались у 86,11% новорожденных 1-й группы и у 71,01% новорожденных 2-й группы (табл. 4).

Оценка изменений со стороны центральной нервной системы позволила установить, что у 65,28% новорожденных 1-й группы диагностировалась церебральная ишемия I-II степени тяжести. В клинической картине которой преобладало угнетение центральной нервной системы (44,68%) и высоким процентом представлены изменения со стороны вегетативной нервной системы (38,3%). У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы кефалогематомы выявлялись в 1,74 раза реже (табл. 4). Отметим, что новорожденные 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы рождались посредством кесарева сечения 1,63 раза чаще.

У новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы отмечалась частота большая патологии со стороны мочеполовой системы в виде пиелоктазии в 2,87 раза и крипторхизма в 1,44 раза, а со стороны сердечно-сосудистой системы в виде прогиба передней створки митрального клапана в 4,65 раза; дефект межжелудочковой перегородки регистрировался в 1,29 раза реже, дополнительные трабекулы и/или хорды в полости левого желудочка выявлялись с сопоставимой частотой (64,52%) (табл. 4).

Анализ заболеваемости позволил установить, что у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы в возрасте 1 месяца жизни фиксировались острые респираторные инфекции в 1,38 раза чаще, дерматит в 2,54 раза реже; в возрасте 3 месяцев жизни острые респираторные инфекции в 1,16 раза, анемия в 1,39 раза, дерматит в 3,21 раза чаще; в возрасте 6 месяцев жизни частота острых респираторных инфекций, анемий, дерматита не отличалась; в возрасте 9 месяцев жизни острые респираторные инфекции развивались в 1,3 раза чаще, а частота анемий, дерматита не отличалась; в возрасте 12 месяцев жизни фиксировались острые респираторные инфекции в 1,39 раза чаще, анемии и дерматит в 3,45 и 4,48 раза реже соответственно (рис.).

Как видно из данных, представленных на рисунке, у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы пики заболеваемости острыми респираторными инфекциями приходились на 6 и 12 месяцев жизни. У детей 1-й и 2-й группы пик развития анемий фиксировался в 3 месяца жизни. Если у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы при рождении частота анемий ниже, то в 3 месяца жизни частота анемий в 1,39 раза выше. У детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы пик манифестации дерматита в 6 месяцев жизни.

Анализ особенностей степени адаптации организма к условиям среды на 2 – 3 сутки жизни показал, что у новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы имела место лучшая адаптация организма к среде. Так, удовлетворительная адаптация у новорожденных 1-й группы регистрировалась несколько чаще (27,78%). Однако среди нарушений степени адаптации организма к условиям среды у новорожденных 1-й и 2-й группы напряжение и перенапряжение адаптации фиксировалось у 26,39 и 36,09%, неудовлетворительная адаптация у 36,11 и 40,58%, срыв адаптации у 9,72 и 14,49% (табл. 7). Таким образом, преобладала неудовлетворительная адаптация. В этот возрастной период жизни у новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы регистрировались особенности течения переходных

физиологических состояний в 1,21 раза чаще, церебральная ишемия I-II степени тяжести в 1,36 раза чаще, в клинической картине которой изменения со стороны вегетативной нервной системы определялись в 1,51 раза реже (38,3%).

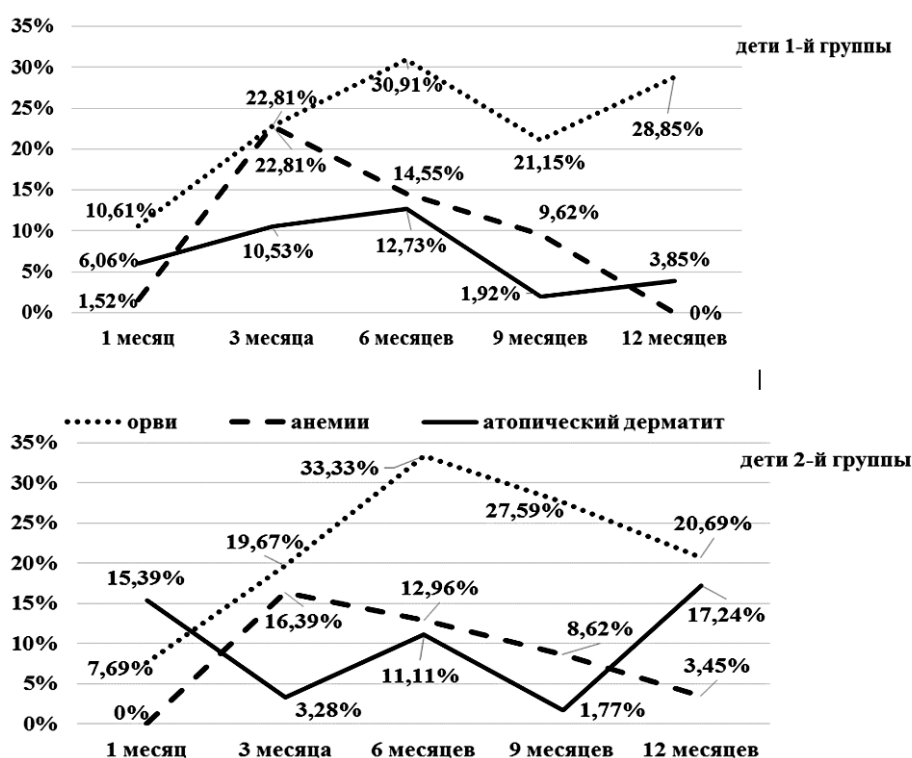


Рис. Оценка частоты заболеваемости некоторыми нозологиями у детей, % (ОРВИ, анемии, дерматит)

Таблица 7. Оценка степени адаптации организма к условиям среды у детей, %

Группа / период жизни		Степень адаптации организма к условиям среды, абс. %			
		Удовлетворительная	Напряжение и перенапряжение	Неудовлетворительная	Срыв
1-я группа	2-3 сутки, n=72	20 (27,77)	19 (26,39)	26 (36,11)	7 (9,72)
	1 месяц, n=66	22 (33,33)	23 (34,85)	14 (21,21)	7 (10,61)
	3 месяца, n=57	17 (29,82)	20 (35,09)	13 (22,81)	7 (12,28)
	6 месяцев, n=55	27 (49,09)	16 (29,09)	8 (14,55)	4 (7,27)
	12 месяцев, n=50	24 (48)	10 (20)	11 (22)	5 (10)
2-я группа	2-3 сутки, n=69	13 (18,84)	18 (26,09)	28 (40,58)	10 (14,49)
	1 месяц, n=65	16 (24,62)	22 (33,85)	17 (26,25)	10 (15,38)
	3 месяца, n=61	23 (37,7)	19 (31,15)	12 (19,67)	7 (11,48)
	6 месяцев, n=54	25 (46,3)	19 (35,19)	5 (9,26)	5 (9,26)
	12 месяцев, n=58	29 (50)	14 (24,14)	11 (18,97)	4 (6,9)

В результате оценки степени адаптации организма к условиям среды в 1 месяц жизни выявлено, что у новорожденных 1-й и 2-й группы имело место улучшение адаптации за счет увеличения частоты удовлетворительной адаптации до 33,33 и 24,62%, а также напряжения и перенапряжения адаптации до 34,85 и 33,85% соответственно (табл. 7). Однако, как видно из данных, представленных в таблице 7, у новорожденных 1-й и 2-й группы среди других нарушений степени адаптации организма к условиям среды неудовлетворительная адаптация фиксировалась у 21,21 и 26,25%, срыв адаптации у 10,61 и 15,38% соответственно. Таким образом, преобладало напряжение и перенапряжение адаптации. В этот возрастной период роста у новорожденных 1-й

группы в сравнении с новорожденными 2-й группы чаще развивались острые респираторные инфекции (рис.), частота клинических проявлений со стороны вегетативной нервной системы в динамике увеличилась в 3,8 раза.

Анализ особенностей степени адаптации организма к условиям среды в 3 месяца жизни указал на то, что у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы определялась большая частота ее нарушений (70,18%), практически не изменилась в динамике. У детей 1-й и 2-й группы среди нарушений степени адаптации организма к условиям среды доминировало напряжение и перенапряжение адаптации (35,09 и 31,15%), довольно часто фиксировались неудовлетворительная адаптация (22,81 и 19,67%) и срыв адаптации (12,28 и 11,48%) (табл. 7). В этот возрастной период роста организма у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы диагностировались чаще острые респираторные инфекции, анемии, дерматит. Отметим, что частота развития анемий была максимальной (рис.), клинические проявления со стороны вегетативной нервной системы регистрировались в 1,22 раза чаще (70,17%).

Анализ особенностей степени адаптации организма к условиям среды в 6 месяцев жизни указал на то, что у детей 1-й и 2-й группы частота ее нарушений была практически сопоставима (50,91 и 53,7%), уменьшилась в динамике. У детей 1-й и 2-й группы среди нарушений степени адаптации организма к условиям среды доминировало напряжение и перенапряжение адаптации (29,09 и 35,19%), довольно часто фиксировались неудовлетворительная адаптация (14,55 и 9,27%) и срыв адаптации (7,27 и 9,29%) (табл. 7). В этот возрастной период жизни у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями и клинических проявлений дерматита была максимальной (рис.), клинические проявления со стороны вегетативной нервной системы регистрировались у 32,72% (сопоставимо).

Оценка степени адаптации организма к условиям среды в 12 месяцев жизни указала на то, что у детей 1-й и 2-й группы удовлетворительная адаптация имела место в сопоставимом проценте случаев (46,15 и 50%), практически не изменилась в динамике. У детей 1-й группы среди нарушений степени адаптации организма к условиям среды доминировала неудовлетворительная адаптация (25%), подобного не наблюдалось у детей 2-й группы. У детей 1-й и 2-й группы определялся рост неудовлетворительной адаптации в динамике в 1,72 и 2,05 раза соответственно. У детей 1-й и 2-й группы имели место напряжение и перенапряжение адаптации (19,23 и 24,14% соответственно) и срыв адаптации (9,62 и 6,9%) (табл. 7). В этом возрастном периоде жизни у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы преобладала заболеваемость острыми респираторными инфекциями (рис.), клинические проявления со стороны вегетативной нервной системы имели место у каждого второго ребенка, в 1,53 раза чаще.

Определение резерва адаптации организма к условиям среды у младенцев позволяет индивидуализировать диспансерное наблюдение. В исследовании впервые представлена оценка особенностей степени адаптации организма к условиям среды у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста. И действительно эти дети могут наблюдаться, как и практически здоровые, согласно Приказу Министерства Здравоохранения России от 10 августа 2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» ([http://sch1368uz.mskobr.ru/files/prikaz\\_minzdrava\\_514n\\_o\\_profah\\_rtf.pdf](http://sch1368uz.mskobr.ru/files/prikaz_minzdrava_514n_o_profah_rtf.pdf)) в условиях учреждений первого уровня оказания медицинской помощи при наличии удовлетворительной адаптации организма к условиям среды. Эти дети должны находиться на обычном режиме дня с соблюдением рационального питания и закаливания. В подобных мероприятиях нуждались при рождении 27,78%, в 1 месяц жизни 33,33%, в 3 месяца жизни 29,82%, в 6 месяцев жизни 49,09%, в 12 месяцев жизни 46,15% таких детей.

При выявлении нарушений степени адаптации организма к условиям среды среди младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, необходимо выделение групп диспансерного наблюдения, проведение дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Их объем, сроки, необходимость должны определить высококвалифицированные врачи-неонатологи и врачи-педиатры на основании анализа и оценки всей совокупности анамнестических данных в критические периоды роста организма: при рождении, в 1, 3, 6, 12 месяцев жизни с учетом особенностей адаптации к условиям среды, что позволяет правильно обосновать стратегию высокого риска (персонифицированный подход) в системе диспансерного наблюдения, определить маршрутизацию и уровень учреждения для оказания медицинской помощи.

Дети, рожденные с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, имевшие напряжение и перенапряжение адаптации, могут находиться на обычном режиме дня, рациональном вскармливании, им необходимо закаливание, немедикаментозная терапия, определение степени адаптации организма к условиям среды в динамике, что осуществимо в учреждениях первого уровня оказания медицинской помощи. В нашем исследовании в подобных

мероприятиях нуждались при рождении 26,39%, в 1 месяц жизни 34,85%, в 3 месяца жизни 35,09%, в 6 месяцев жизни 39,09%, в 12 месяцев жизни 19,23% таких детей. Детям, рожденным с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, имевшим неудовлетворительную адаптацию, срыв адаптации необходима медикаментозная коррекция в условиях учреждений второго и третьего уровня оказания медицинской помощи соответственно. В нашем исследовании в подобных мероприятиях нуждались при рождении 45,83%, в 1 месяц жизни 31,62%, в 3 месяца жизни 35,09%, в 6 месяцев жизни 21,82%, в 12 месяцев жизни 34,62% таких детей.

### Обсуждение результатов исследования

Особенности течения раннего неонатального периода жизни и состояние здоровья у детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, хоть и не совсем достаточно, но отражены в литературе [1-3, 6-11, 13-15], в том числе имеются указания на удовлетворительную адаптацию подавляющего большинства таких пациентов [5]. Как было установлено в ходе исследования, новорожденные, рожденные с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, в раннем неонатальном периоде жизни переносили транзиторную потерю первоначальной массы тела (100%), транзиторную гипогликемию (33,33%), токсическую эритему (12,5%), родовую опухоль (13,89%), транзиторные гипербилирубинемия (100%) и эритродиерез (100%), функционирующее межпредсердное сообщение (51,61%), открытый артериальный проток (11,29%), транзиторную полицитемию (30,51%), транзиторные гиперфункцию и нарушение метаболизма миокарда (65,25%), транзиторную активацию симпатoadренальной системы (100%), церебральную ишемию I-II степени тяжести (65,28%), кефалогематомы (4,17%), патологию со стороны мочеполовой системы в виде пиелозктазий (8,33%) и крипторхизма (4,17%), а также со стороны сердечно-сосудистой системы в виде прогиба передней створки митрального клапана (9,68%), дефектов межжелудочковой перегородки (9,68%). В сравнении с результатами других исследований, представленными в литературе, мы выявили иной процент ряда состояний в неонатальном периоде жизни. При проведении дифференциального диагностирования между переходными транзиторными физиологическими состояниями и нозологическими формами у нас возникали сложности. На основании того, что лечение подавляющего большинства диагностируемых изменений у этих новорожденных в раннем неонатальном периоде жизни не проводилось, а возможно было бы необходимым, мы описали их как переходные транзиторные физиологические состояния. Выявленные изменения затрудняли раннюю постнатальную адаптацию младенцев. Так, имели место острые респираторные инфекции, дерматит, анемии в 1 месяц жизни у 10,61; 6,06; 1,52%, в 3 месяца жизни у 22,81; 10,53; 22,81%, в 6 месяцев жизни у 30,91; 12,73; 14,55%, в 12 месяцев жизни у 28,85; 3,85; 0% соответственно.

Несмотря на данные литературы [1-3, 6-11, 13-15], результаты собственного исследования о последствиях замедления внутриутробного роста для детей, а в последующем взрослых, и как видно из результатов практической деятельности учреждений здравоохранения Российской Федерации подавляющее большинство детей выписываются из отделений физиологии новорожденных на 3-5 сутки жизни как практически здоровые, а это в сложившихся условиях развития здравоохранения России просто не допустимо. С учетом выявленных изменений течения раннего постнатального онтогенеза и проведенной впервые оценкой особенностей степени адаптации организма к условиям среды определено количество новорожденных, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, которое может быть выписано из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров на 3-5 сутки жизни как практически здоровые, а это лишь 27,77%, имевших удовлетворительную адаптацию. Именно эти дети в амбулаторно-поликлинических условиях оказания медицинской помощи должны наблюдаться как группа риска по развитию патологии.

В нашей работе впервые показано, количество младенцев, нуждающихся в обследовании и лечении в учреждениях разного уровня в разные возрастные периоды роста организма в раннем постнатальном онтогенезе. Среди детей, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, в немедикаментозных методах коррекции нуждались при рождении 26,39%, в 1 месяц 34,85%, в 3 месяца 35,09%, в 6 месяцев 39,09%, в 12 месяцев 19,23%, а в медикаментозных – при рождении 45,83%, в 1 месяц 31,62%, в 3 месяца 35,09%, в 6 месяцев 21,82%, в 12 месяцев 34,62%.

## Заключение

Определение степени адаптации организма к условиям среды позволяет выделить группы диспансерного наблюдения с этапа перинатального центра, а также на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, определить маршрутизацию и уровень учреждения для оказания медицинской помощи, провести своевременные профилактику и диагностирование, терапию последствий церебральной ишемии, анемии, острых респираторных инфекций, дерматита, изменения степени адаптации организма к условиям среды. Начало лечебно-профилактических мероприятий, их вид, необходимость повторных курсов определяются персонафицировано.

## Литература (references)

1. Богомаз С.Л., Ковалевская Т.Н. Школьная дезадаптация как предпосылка нарушения психологического здоровья личности у детей с синдромом задержки внутриутробного роста и развития плода // Вектор науки тольяттинского государственного университета. – 2014. – №2. – С. 31-33. [Bogomaz S.L., Kovalevskaya T.N. *Vektor nauki tol'yattinskogo gosudarstvennogo universiteta*. Vector of science of the Tolyatti state university. – 2014. – N2. – P. 31-33. (in Russian)]
2. Бушуева Э.В. Состояние здоровья доношенных детей с задержкой внутриутробного развития и крупной массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни (комплексное клинко-социальное исследование по материалам Чувашской Республики): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 2010. – 28 с. [Bushueva E.V. *Sostoyanie zdorov'ya donoshennyh detej s zaderzhkoj vnutriutrobnogo razvitiya i krupnoj massoj tela pri rozhdenii v otdalennye periody zhizni (kompleksnoe kliniko-social'noe issledovanie po materialam Chuvashskoj Respubliki) (kand. dis.)*. The state of health of the fullterm children with a delay of prenatal development and large body weight at the birth during the remote periods of life (a complex kliniko-social research on materials of the Chuvash Republic) (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Kazan, 2010. – 28 p. (in Russian)]
3. Володин Н.Н. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 750 с. [Volodin N.N. *Neonatologiya*. Neonatology. – Moscow: GEOTAR-media, 2014. – 750 p. (in Russian)]
4. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности у новорожденных от матерей с анемиями в динамике первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 42 с. [Derevtsov V.V. *Sostoyanie zdorov'ya i adaptacionno-rezervnye vozmozhnosti u novorozhdennyh ot materej s anemiyami v dinamike pervogo goda zhizni (kand. dis.)*. The state of health and adaptation and reserve opportunities at newborns from mothers with anemias in dynamics of the first year of life (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2011. – 42 p. (in Russian)]
5. Королева Л.И., Колобов А.В. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, №3. – С. 25-30. [Koroleva L.I., Kolobov A.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Magazine of obstetrics and female diseases. – 2006. – T.55, N3. – P. 25-30. (in Russian)]
6. Кузмичев Ю.Г., Орлова М.И., Бурова О.Н. и др. Оценочные таблицы физического развития доношенных новорожденных детей г. Н. Новгород // Врач-аспирант. – 2013. – Т.4.3, №59. – С. 494-498. [Kuzmichev M.G., Orlova O.N., Gurenko S.P. i dr. *Vrach-aspirant*. Doctor-Postgraduate. – 2013. – V.4.3, N59. – P. 494-498 (in Russian)]
7. Ларина Е.Б., Мамедов Н.Н., Нефедова Н.А. и др. Синдром задержки роста плода: клинко-морфологические аспекты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 22–27. [Larina E.B., Mamedov N.N., Nefedova N.A. etc. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology. – 2013. – V.12, N1. – P. 22-27. (in Russian)]
8. Смирнова М.В. Здоровье детей подросткового возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития // Врач-аспирант. – 2013. – Т.56, №1. – С. 92-97. [Smirnova M.V. *Vrach-aspirant*. Doctor-graduate student. – 2013. – V.56, N1. – P. 92-97. (in Russian)]
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 120 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. *Sindrom zaderzhki rosta ploda. Sindrom of a fruit growth inhibition*. – Moscow: GEOTAR-media, 2013. – 120 p. (in Russian)]
10. Хохлова С.П. Исследование качества жизни детей с синдромом задержки внутриутробного развития // Педиатрия. – 2004. – №12 (40). – С. 38-41. [Hohlova S.P. *Pediatrics*. Pediatrics. – 2004. – N12 (40). – P. 38-41 (in Russian)]

11. Шабалов Н.П. Неонатология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т.1. – 704 с. [Shabalov N.P. *Neonatologiya. Neonatology.* – Moscow: GEOTAR-media, 2016. – Т.1. – 704 p. (in Russian)]
12. Шиляев Р.Р., Неудахин Е.В. Детская вегетология. Москва: Медпрактика-М, 2008. – 408 с. [Shilyaev R.R., Neudakhin E.V. *Detskaya vegetologiya. Children's vegetologiya.* – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – 408 p. (in Russian)]
13. Щуров В.А., Сафонова А.В. Влияние различных форм внутриутробной задержки развития на динамику роста детей // Успехи современного естествознания. – 2013. – №2. – С. 17–21. [Shchurov V.A., Safonova A.V. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. Successes of modern natural science.* – 2013. – N2. – P. 17-21. (in Russian)]
14. Vjarnegård N., Morsing E., Cinthio M. Cardiovascular function in adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow // *Ultrasound in obstetrics and gynecology.* – 2013. – V.41, N2. – P. 177-184.
15. Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Modern Technologies of Improving Output Outcome of Delay of Intra-Growth and Development in Babies // *International Journal of Pregnancy & Child Birth.* – 2017. – V.3, N3. – P. 67.

### **Информация об авторах**

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doiivanov@yandex.ru

*Деревцов Виталий Викторович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com



УДК 616.329-036.12-053.5: 575.191

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HELICOBACTER PYLORI В СЕМЬЯХ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

© Спивак Е.М.<sup>1</sup>, Манякина О.М.<sup>1</sup>, Новикова В.П.<sup>2</sup>, Аккуратова И.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

### Резюме

**Цель.** Установить генетическую структуру *Helicobacter pylori* у членов семей детей, больных хроническим Hp-ассоциированным гастритом.

**Методика.** Обследовано 36 больных Hp-ассоциированным хроническим гастритом, в том числе 12 детей 9-15 лет и 24 члена их семей: родителей, сибсов, родственников 2 линии. Методом полимеразной цепной реакции в гастробιοптатах определяли 14 генов островка патогенности: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1, IceA, BabA, HpaA, OipA, AlpB, UreB.

**Результаты.** Установлена высокая распространенность Hp-ассоциированной гастроудоденальной патологии в семьях детей с хроническим гастритом. Высокопатогенные штаммы Hp выявлены у 31 пациента, в том числе у 10 детей и 21 взрослого. Обнаружена прямая корреляция общего количества факторов патогенности Hp среди членов семей. Сравнительный анализ показал 77,7% совпадений генов островка патогенности у близких родственников, в парах «дети – родители» этот показатель составил 75%.

**Заключение.** Среди близких родственников детей, больных хроническим гастритом, отмечается высокая распространенность Hp-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. Генетическая структура Hp, вызывающего хронические гастроудоденальные заболевания у членов одной семьи, отличается высокой степенью конкордантности генов острова патогенности.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, геном, семьи

## GENETIC CHARACTERISTIC OF HELICOBACTER PYLORI IN FAMILIES OF CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS

Spivak E.M.<sup>1</sup>, Manyakina O.M.<sup>1</sup>, Novikova V.P.<sup>2</sup>, Akkuratova I.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>St.-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St.-Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To establish the genetic structure of *Helicobacter pylori* in family members of children with chronic Hp-associated gastritis.

**Methods.** 36 patients with Hp-associated chronic gastritis were examined; including 12 children aged 9-15 years and 24 members of their families: parents, sibs, relatives of the second line. 14 genes of Pathogenicity Island were determined by polymerase chain reaction in gastrobiopsates: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1, IceA, Baba, HpaA, OipA, AlpB and UreB.

**Results.** The high prevalence of Hp-associated gastroudodenal pathology in families of children with chronic gastritis was established. Highly pathogenic Hp strains were detected in 31 patients, including 10 children and 21 adults. A direct correlation of the total number of Hp pathogenicity factors among family members was found. Comparative analysis showed 77.7 % of matches of genes of Pathogenicity Island the in close relatives, in pairs "children – parents" this figure was 75%.

**Conclusion.** Among close relatives of children with chronic gastritis, there is a high prevalence of Hp-associated pathology of the upper digestive tract. The genetic structure of Hp causing chronic gastroudodenal diseases in members of the same family is characterized by a high degree of concordance of genes of the Pathogenicity Island.

**Keywords:** chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, genome, families

## Введение

*Helicobacter pylori* (Hр) является важнейшим этиологическим фактором хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. По данным эпидемиологических исследований Hр обнаруживается у 60-90% взрослого населения России, при этом инфицирование в абсолютном большинстве случаев происходит в детском возрасте. Особую роль играют внутрисемейные резервуары пилорического хеликобактериоза, когда инфекцию передают от ребенка от близких родственников фекально-оральным и орально-оральным путями [1].

Российскими национальными и международными согласительными документами, в том числе Пятым Маастрихтским Консенсусом по проблемам Hр-инфекции стратегия «обследуй и лечи» (test-and-treat strategy) признана оптимальной, что предполагает проведение антихеликобактерной терапии во всех случаях выявления Hр. С учетом семейного характера пилорического хеликобактериоза рекомендуется лечение всех Hр-инфицированных родственников, постоянно контактирующих с больным ребенком [2, 6].

Доказано, что Hр характеризуется значительным генетическим полиморфизмом, определяющим его патогенные свойства. Особенности структуры генома бактерии оказывают существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, а следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [3]. В этой связи для решения вопроса о целесообразности проведения эрадикационной терапии Hр-инфицированных лиц в окружении больного важно установить генетическую характеристику штаммов Hр, колонизирующих слизистую оболочку желудка.

Цель исследования – установить генетическую структуру *Helicobacter pylori* у членов семей детей, больных хроническим Hр-ассоциированным гастритом.

## Методика

Материалом для работы послужили данные обследования 36 человек, в том числе 12 детей в возрасте 9-15 лет с верифицированным Hр-ассоциированным хроническим гастритом (ХГ) и 24-х членов их семей (16 родителей, 5 сибсов, 3 родственников второй линии). Критериями включения взрослых лиц в исследование были следующие: обнаружение высоких титров антител класса G к антигенам Hр (более 60 усл. ед.) и добровольное информированное согласие на проведение эзофагогастродуоденоскопии с последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Для генетической характеристики Hр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых определяли наличие 14 факторов, входящих в островок патогенности Hр: цитотоксин-ассоциированных генов CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE; вакуолизирующего цитотоксина VacAs<sub>1</sub>; гена цитотоксичности IceA (induced by contact with epithelium); BabA (blood-group-associated binding adhesion); HpaA – adhesin gene of *Helicobacter pylori*; OipA – outer inflammatory protein; AlpB – adherence-associated lipoprotein B; гена, кодирующего субъединицу уреазы B (UreB). Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP. Для оценки взаимосвязей признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам серологического скрининга среди 38 родственников детей с ХГ у 24-х (63,2%) зарегистрированы высокие титры антител класса G к антигенам Hр (>60 условных единиц). При дальнейшем исследовании у всех этих лиц также диагностирован Hр-ассоциированный ХГ, морфологические параметры которого представлены в табл. 1.

По данным бактериоскопии в 23 из 24 случаев (95,8%) выявлена умеренная или высокая обсемененность *Helicobacter pylori*. Преобладал умеренно выраженный воспалительный процесс, с большой частотой обнаруживались морфологические признаки атрофии СОЖ (в теле – 41,6%, в антральном отделе – 83,3%), в 12,5% случаев определялись фокусы кишечной метаплазии.

Таким образом, среди близких родственников детей с ХГ регистрируются 100%-я инфицированность Hр и высокая распространенность Hр-ассоциированной патологии верхних

отделов пищеварительного тракта. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [4, 8].

Таблица 1. Данные морфологического исследования гастробиоптатов родственников детей с хроническим гастритом (частота в %)

Состояние слизистой оболочки желудка	Тело желудка	Антральный отдел
Незначительный воспалительный процесс	29,2	8,3
Умеренный воспалительный процесс	54,2	70,8
Выраженный воспалительный процесс	16,6	20,9
Признаки начальной атрофии	20,8	58,3
Признаки умеренной атрофии	12,5	25,0
Признаки выраженной атрофии	8,3	0,0
Наличие фокусов кишечной метаплазии	12,5	12,5

Если наличие семейных очагов Нр-инфекции является общеизвестным фактом, то вопрос о конкордантности генетической структуры штаммов Нр, вызывающих хронический воспалительный процесс в желудке у членов одной семьи, является малоизученным. М. Kivic соавторами (2003) провели молекулярное типирование Нр на материале 208 гастробиопсий из тела и антрального отдела желудка, полученных от 104 членов 39 семей. Установлена высокая конкордантность штаммов Нр у сибсов (81%), в парах матери-дети она составила 56%, среди супругов – 22%. Авторы сделали заключение о наибольшей вероятности внутрисемейной передачи Нр-инфекции между матерями, детьми и сибсами [5]. В работе Т. Osakic соавторами (2015) также зарегистрирована высокая воспроизводимость штаммов Нр среди матерей и детей, однако между сибсами она наблюдалась лишь в одном случае из пяти [7].

Анализ генетической структуры Нр у наших пациентов показал, что у 10 из 12 детей (83,3%) и у 21 из 24 их близких родственников (87,5%) выявлялись штаммы инфекта, содержащие от 3 до 15 факторов патогенности, в остальных случаях (n=5) СОЖ была колонизирована малопатогенными штаммами Нр. Для выяснения степени конкордантности генетической структуры Нр у близких родственников, рассчитывали процент совпадений обнаружения отдельных факторов патогенности бактерии и коэффициенты корреляции Спирмена (табл. 2).

Таблица 2. Конкордантность генетической структуры Нр у близких родственников с Нр-ассоциированным хроническим гастритом

Факторы патогенности и Нр	Доля пациентов, имеющих совпадения по факторам патогенности Нр (%)		Коэффициент корреляции Спирмена (R)	
	Среди всех родственников	В парах «дети-родители»	Все родственники	Пары «дети-родители»
IceA	84,0	91,7	+ 0,69	-
HpaA	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,78
BabA	68,0	83,3	+ 0,41	+ 0,54
VacAs <sub>1</sub>	84,0	83,3	+ 0,57	+ 0,72
CagA	64,0	66,7	-	-
CagC	80,0	50,0	-	-
Cag E	72,0	75,0	+ 0,42	+ 0,59
Cag F	76,0	75,0	+ 0,49	-
Cag M	72,0	75,0	+ 0,60	+ 0,50
Cag T	68,0	58,3	+ 0,51	-
Cag H	80,0	75,0	+ 0,56	+ 0,62
AlpB	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,54
OipA	76,0	66,7	-	-
Ure B	88,0	83,3	+ 0,47	+ 0,54

Примечание: приведены только достоверные R при значениях  $p < 0,05$

Общее число генов острова патогенности у разных членов одной семьи, включая пробандов, их родителей, сибсов и родственников 2 линии, обнаруживало прямую взаимосвязь (коэффициент корреляции Спирмена (R) = +0,60,  $p < 0,01$ ). В парах «дети-родители» значение R для этого показателя составило +0,57 ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что в доля совпадений генов островка патогенности *Hp* среди всех членов семей составила в среднем – 77,7%, в парах «дети-родители» – 75%. При этом конкордантность, превышающая 70%, регистрировалась соответственно для 11 и 10 из 14 изучаемых генов.

## Заключение

Таким образом, среди близких родственников детей, больных хроническим гастритом, отмечается высокая распространенность *Hp*-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. У абсолютного большинства из них (87,5%) определяется колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp*, что является показанием к проведению эрадикационной терапии. Генетическая структура *Helicobacter pylori*, вызывающего хронические гастродуоденальные заболевания у членов одной семьи, отличается высокой степенью конкордантности генов острова патогенности, которая составляет 77,7%, а в парах «дети-родители» – 75 %.

## Литература (references)

1. Нижевич А.А., Валева Д.С. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения // *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. – М., 2017. – С. 129-201. [Nizhevich A.A., D.S.Valeeva D.S. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej*. Diseases of the stomach and duodenum in children. – Moscow, 2017. – P. 129-201. (in Russian)]
2. Никифиров Е.М., Полякова О.В., Смыкова С.В. и др. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний у детей в рекомендациях международных и национальных согласительных документов // *Лекарственный вестник*. – 2015. – Т.9, №1 (57). – С. 31-35. [Nikifirov E.M., Polyakova O.V., Smykova S.V. i dr. *Lekarstvennyj vestnik*. Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – V.9, N1 (57). – P. 31- 35. (in Russian)]
3. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. 1.Факторы, способствующие успешной колонизации // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. – Т.8, № 3. – С. 273 – 283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva YU.V., Gulyaev P.E. // *Infekciya i immunitet*. Infection and immunity. – 2018. – V.8, N3. – P. 273-283. (in Russian)]
4. Ceylan A., Kirimi E., Tuncer O. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family in district in Turkey // *Journal of Health, Population and Nutrition* – 2007. – V.4, N25. – P. 422-427.
5. Kivi M., Tindberg Y., Sorberg M. e.a. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2003. – V.41, N12. – P. 5604-5608.
6. Malfertheiner P., Mégraud F., Morain C.O. et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
7. Osaki T., Konno M., Yonezawa H. e.a. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families // *Journal of Medical Microbiology* – 2015. – V.64, N1. – P. 67-73.
8. Palanduz A., Erdem L., Cetin B.D., Ozcan N.G. *Helicobacter pylori* infection in family members of patients with gastroduodenal symptoms. A cross-sectional analytical study // *San Paulo Medical Journal* – 2018. – V.136, N3. P. 222-227.

## Информация об авторах

*Спивак Евгений Маркович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spivak58@mail.ru

*Манякина Ольга Михайловна* – ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

*Новикова Валерия Павловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikova-vp@mail.ru

*Аккуратова Ирина Сергеевна* – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: akkiren@gmail.com

УДК 618.14-002.2-018-07-08:579

## ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ОСНОВАНИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ © Лызикова Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

### Резюме

**Цель.** На основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия разработать тактику лечения хронического эндометрита и оценить ее эффективность.

**Методика.** Обследовано 70 пациенток репродуктивного возраста, 50 пациенток с хроническим эндометритом составили основную группу, 20 здоровых пациенток – группу сравнения. Всем пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия и культуральное исследование материала, полученного из полости матки.

**Результаты.** Хронический эндометрит у 33 (66,00%) пациенток ассоциирован с бесплодием ( $\chi^2=24,97$ ;  $p<0,001$ ). Среди обследованных пациенток выявлены микроорганизмы в полости матки у 31 (62,00%) пациенток с хроническим эндометритом и у 3 (15,00%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=12,63$ ;  $p=0,0004$ ). Массивный рост микроорганизмов в полости матки определен у 29 (58,00%) пациенток основной группы ( $\chi^2=19,80$ ;  $p<0,001$ ). У пациенток с хроническим эндометритом в полости матки преобладали Гр-кокки ( $\chi^2=6,39$ ;  $p=0,02$ ), наиболее распространенным видом бактерий была *Escherichia coli* ( $\chi^2=7,50$ ;  $p=0,006$ ). Анаэробный дисбиоз влагалища ассоциирован с хроническим эндометритом и отрицательным результатом культурального исследования материала из полости матки ( $\chi^2=11,30$ ,  $p=0,008$ ). Лечение, основанное на результатах иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия, привело к наступлению беременности у 7 (14,00%) пациенток, 6 (85,71%) из которых завершили срочными родами.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать основывать выбор тактики лечения пациенток с хроническим эндометритом на результатах иммуногистохимического и культурального исследований эндометрия. Это позволит избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии и повысить эффективность лечения нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с хроническим эндометритом.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, CD56 NK-лимфоциты

## CHOICE OF TACTICS OF CHRONIC ENDOMETRITIS TREATMENT ON THE BASIS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL STUDIES OF THE ENDOMETRIUM Lyzikova Yu.A.

Gomel State Medical University, 5, Lange St., 246000, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To develop tactics of treatment of chronic endometritis on the basis of immunohistochemical and microbiological study of the endometrium and to evaluate its effectiveness.

**Methods.** 70 patients of reproductive age were examined, 50 patients with chronic endometritis were included in the study group, 20 healthy patients – in the comparison group. All patients underwent immunohistochemical examination of the endometrium and cultural study of the material obtained from the uterine cavity.

**Results.** Chronic endometritis in 33 (66,00%) patients was associated with infertility ( $\chi^2=24,97$ ;  $p<0,001$ ). Microorganisms in the uterine cavity were revealed in 31 (62,00%) patients with chronic endometritis and in 3(15,00%) patients of the comparison group ( $\chi^2=12,63$ ;  $p=0,0004$ ). Massive growth of microorganisms in the uterine cavity was determined in 29 (58,00%) patients of the study group ( $\chi^2=19,80$ ;  $p<0,001$ ). Gr-cocci dominated in the uterine cavity of patients with chronic endometritis ( $\chi^2=6,39$ ;  $p=0,02$ ), the most common type of bacteria was *Escherichia coli* ( $\chi^2=7,50$ ;  $p=0,006$ ). Anaerobic vaginal dysbiosis is associated with chronic endometritis and a negative result of the culture study of the

endometrium ( $\chi^2=11,30$ ,  $p=0,008$ ). Treatment based on the results of immunohistochemical and microbiological studies of the endometrium led to pregnancy in 7 (14,00%) patients, 6 (85,71%) of which resulted in childbirth.

**Conclusion.** The results of the study allow us to recommend to base the choice of tactics of treatment of patients with chronic endometritis on the results of immunohistochemical and cultural studies of the endometrium. This will help to avoid the unjustified use of antibacterial therapy and increase the effectiveness of treatment of reproductive disorders associated with chronic endometritis.

*Keywords:* chronic endometritis, infertility, CD56 NK-lymphocytes

## Введение

Одной из ведущих причин репродуктивных нарушений в настоящее время рассматривается воспалительный процесс в эндометрии [1]. Следует отметить, что большинство случаев заболевания приходится на репродуктивный возраст, а распространенность хронического эндометрита точно не известна и колеблется, по мнению разных авторов, от 1 до 70%, достигая своего максимума при наличии бесплодия и невынашивания беременности [2, 5].

Такой разброс данных обусловлен высоким процентом бессимптомно и атипично протекающих форм заболевания, низкой специфичностью и малой чувствительностью методов диагностики. Воспалительный процесс в полости матки приводит к развитию ремоделирования тканей эндометрия, дисбалансу факторов роста, нарушениям железистого компонента эндометрия. Указанные изменения ухудшают основные функции слизистой оболочки матки, что препятствует эффективному взаимодействию с эмбрионом и ухудшает прогноз заболевания [4].

Для диагностики хронического эндометрита широко используются иммуногистохимическое исследование, позволяющее определить локальные изменения иммунного статуса. Одним из маркеров хронического эндометрита являются CD56-лимфоциты, которые относятся к важнейшим факторам иммунной защиты, приводят к усилению воспалительного ответа макрофагов. Увлечение экспрессии CD56-лимфоцитов в эндометрии ассоциировано с самопроизвольным прерыванием беременности на разных сроках беременности, её неблагоприятным исходом [6].

Ведущим методом в лечении хронического эндометрита по-прежнему является антибактериальная терапия, тактика применения которой определяется видом микроорганизма, выделенного из цервикального канала. Однако, в исследованиях многих авторов отмечено, что совпадение видового состава микрофлоры из полости и цервикального канала отмечается не более чем в 60% случаев [7]. Назначение антибактериальных средств без определения этиологического фактора приводит к неэффективности терапии и развитию антибиотикорезистентности.

Таким образом, актуальным является поиск метода лечения хронического эндометрита, основанного на определении этиологического фактора воспаления, оценке локального иммунного статуса, что позволит повысить эффективность реализации репродуктивной функции женщины.

Целью исследования явилась разработка тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия.

## Методика

Выполнено проспективное «случай-контроль» исследование. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, злокачественных новообразований. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, прием гормональных лекарственных средств на момент исследования, злокачественные новообразования, индекс массы тела более 30, наружный генитальный эндометриоз, терапия кортикостероидами, антифосфолипидный синдром. В исследование включено 70 пациенток репродуктивного возраста (50 пациенток с хроническим эндометритом – основная группа, 20 здоровых пациенток – группа сравнения). Медиана среднего возраста обследованных пациенток основной группы составила 30,00 (26,00; 39,22) лет, в группе сравнения 28,00 (25,40; 36,00) лет. Всеми пациентками, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет», протокол №2 от 06.03.2017.

Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ госрегистрации 20164462 от 05.12.2016).

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь) на 7-9 день после овуляции, в зависимости от длительности менструального цикла. После проведения аспирационной биопсии зонд-тампон для культурального исследования вводился в полость матки, после извлечения помещался в пробирку с транспортной средой.

В качестве материала для исследования использовались образцы эндометрия. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером. Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На роторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost (Thermo Scientific, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили по стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, Diagnostic Biosystems, США) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США). Для проведения бактериологического исследования использован автоматический анализатор для идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам (ВИТЕК2, «Biomerieux», Российская Федерация).

Молекулярно-генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Российская Федерация). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» Австралия. Использован набор для молекулярно-генетического тестирования «Фемофлор-16» («ДНК-Технология», Российская Федерация).

Сравнительный анализ между группами исследования проводился с использованием методов непараметрической статистики. Проверка данных в выборках на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, все выборки не соответствовали нормальному распределению ( $p > 0,05$ ). Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0.

## Результаты исследования

Обследовано 70 пациенток репродуктивного возраста, 50 пациенток с хроническим эндометритом составили основную группу, 20 пациенток без хронического эндометрита составили группу сравнения. Диагноз хронический эндометрит устанавливался по результатам иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия с оценкой экспрессии CD 56 NK-лимфоцитов.

Среди пациенток основной группы 6 (12,00%) предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, 1 (2,00%) – на нерегулярные менструации. В 86,00% случаев хронический эндометрит протекал бессимптомно и проявлялся только нарушениями репродуктивной функции. В контрольной группе 2 (10,00%) пациенток предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей.

Наиболее часто у пациенток основной группы встречалось бесплодие, диагностированное у 33 (66,00%) пациенток, в контрольной группе данная патология не отмечена ( $\chi^2=24,97; p < 0,001$ ). Патология шейки матки выявлена у 3 (15,00%) пациенток группы сравнения и у 6 (12,00%) женщин основной группы. При анализе соматической патологии не выявлено статистически значимых различий между группами.

Среди обследованных пациенток выявлены микроорганизмы в полости матки у 31 (62,00%) пациенток с хроническим эндометритом и у 3 (15,00%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=12,63; p=0,0004$ ). Результаты культурального исследования материала из полости матки представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты культурального исследования материала из полости матки

Вид микроорганизма	Основная группа, n=50	Группа сравнения, n=20	Достоверность
<i>Escherichia coli</i>	12 (24,00%)	-	$\chi^2=7,50$ ; p=0,006
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (8,00%)	-	$\chi^2=1,70$ ; p=0,19
<i>Brevudimonas diminuta</i>	1 (2,00%)	-	$\chi^2=0,41$ ; p=0,52
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4,00%)	1 (5,00%)	$\chi^2=0,03$ ; p=0,85
<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (2,00%)	-	$\chi^2=0,41$ ; p=0,52
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (10,00%)	-	$\chi^2=2,15$ ; p=0,14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2,00%)	1 (5,00%)	$\chi^2=2,54$ ; p=0,11
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,00%)	1 (5,00%)	$\chi^2=2,54$ ; p=0,11
<i>Enterococcus faecum</i>	1 (2,00%)	-	$\chi^2=0,41$ ; p=0,52
<i>Candida albicans</i>	2 (2,00%)	-	$\chi^2=0,82$ ; p=0,36
<i>Candida glabrata</i>	1 (2,00%)	-	$\chi^2=0,41$ ; p=0,52

Микробные ассоциации выявлены у 4 (8,00%) пациенток с хроническим эндометритом, в контрольной группе ассоциации бактерий не определялись. С одинаковой частотой 1 (2,00%) у пациенток с хроническим эндометритом определены сочетания *Staphylococcus hominis* и *Candida glabrata*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecum*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* ( $\chi^2=0,41$ ; p=0,52). Результаты определения видов микроорганизмов в полости матки представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты определения видов микроорганизмов в материале, полученном из полости матки

Вид микроорганизма	Основная группа, n=50	Группа сравнения, n=20	Достоверность
Гр-кокки	13 (26,00%)	-	$\chi^2=6,39$ ; p=0,02
Гр+кокки	16 (32,00%)	3 (15,00%)	$\chi^2=2,09$ ; p=0,14
Грибы	2 (4,00%)	-	$\chi^2=0,82$ ; p=0,36

У всех пациенток контрольной группы рост микроорганизмов был получен со среды обогащения, у 29 (58,00%) пациенток основной группы наблюдался массивный рост микроорганизмов ( $\chi^2=19,80$ ; p<0,001).

*Staphylococcus epidermidis*, *hominis*, *aureus* показали чувствительность ко всем антибактериальным препаратам, кроме бензилпенициллина и оксацилина. В основной группе *Streptococcus agalactiae* оказался устойчив во всех случаях 5 (100,00%) к клиндамицину, тетрациклину, нитрофурантоину. У всех пациенток основной группы *Escherichia coli* устойчива к бензилпенициллину и ампициллину, триметоприму с сульфаметаксозолом. Резистентность к амоксициллину с клавулановой кислотой *Escherichia coli* выявлена у 2 (22,22%) пациенток основной группы. С одинаковой частотой 1 (11,11%) выявлена устойчивость *Escherichia coli* к гентамицину, цефотаксиму, цефтазидиму, линезолиду, ванкомицину, клиндамицину, тетрациклину.

У всех пациенток с хроническим эндометритом *Enterococcus faecalis* устойчив к гентамицину, эритромицину и тетрациклину. Резистентность *Enterococcus faecalis* к ципрофлоксацину, левофлоксацину, ванкомицину была определена в 2 (50,00%) случаях.

Таким образом, у пациенток основной группы рост микроорганизмов в материале, полученном из полости матки, был скудным, выделенные микроорганизмы показали высокую чувствительность к антибактериальным препаратам. У пациенток основной группы отмечено разнообразие микроорганизмов, массивный рост, наличие микробных ассоциаций, устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Нарушения биоценоза влагалища не выявлены у 20 (64,52%) пациенток основной группы с положительным результатом культурального исследования материала из полости матки и у 3 (100,00%) пациенток группы сравнения. Среди женщин основной группы с отрицательным результатом культурального исследования материала из полости матки преобладал анаэробный дисбиоз влагалища, выявленный у 10 (52,63%) пациенток. Среди женщин с положительным результатом культурального исследования материала из полости матки, ДНК анаэробных



микроорганизмов определена в 3 (9,68%) случаях ( $\chi^2=11,30$ ;  $p=0,008$ ). В полости матки анаэробные микроорганизмы не выявлены ни у одной пациентки.

Для проведения терапевтических мероприятий пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу вошла 31 (62,00%) пациентка с положительным результатом микробиологического исследования материала из полости матки, во вторую подгруппу вошли 19 (38,00%) пациенток с отрицательным результатом микробиологического исследования эндометрия. Пациенткам первой подгруппы была назначена антибактериальная терапия с учетом чувствительности, низкочастотная магнитотерапия. Пациенткам второй подгруппы в зависимости от выявленных нарушений проведена коррекция дисбиотических нарушений влагалища, иммуномодулирующая терапия индукторами интерферона и рекомендована гистероскопия. Среди пациенток второй подгруппы по результатам гистероскопии выявлен железистый полип эндометрия у 4 (21,06%), функциональный полип – у 2 (10,53%), железистая гиперплазия эндометрия без атипии – у 8 (42,11%). Полученные данные свидетельствуют о том, что воспаление является важным фактором развития гиперплазии эндометрия и хронический эндометрит следует рассматривать как причину развития гиперпластических процессов эндометрия [3].

Среди пациенток первой подгруппы после лечения беременность наступила у 5 (16,13%), все беременности завершились срочными родами. Среди пациенток второй подгруппы беременность после лечения наступила у 2 (10,53%), у 1 (5,26%) пациентки беременность завершилась срочными родами, у 1 (5,26%) – беременность прервана в связи с выявленным пороком развития плода. Таким образом, у 7 (14,00%) пациенток с хроническим эндометритом после лечения наступила беременность, 6 (85,71%) из них завершились срочными родами.

### Обсуждение результатов исследования

Хронический эндометрит является распространенной патологией, наиболее часто ассоциированной с нарушениями репродуктивной функции женщины [1, 6]. По данным нашего исследования, хронический эндометрит встречается у 66,00% пациенток с бесплодием. Хронический эндометрит в большинстве случаев вызван микробным агентом, что подтверждено другими исследованиями [2, 6]. Однако, у 38,00% пациенток хронический воспалительный процесс не сопровождается определением микроорганизмов в полости матки. Назначение антибактериальной терапии данной группе пациенток не обосновано и приведет к развитию антибиотикорезистентности. В то же время, у данных пациенток сохраняется высокий риск развития патологии репродуктивной функции. Для пациенток с отрицательными результатами культурального исследования эндометрия может быть рекомендована иммуномодулирующая терапия для коррекции локального нарушения иммунитета. Высокая частота патологии эндометрия у данных пациенток подтверждает данные, что воспаление является одним из этиологических факторов гиперпластических процессов слизистой полости матки [4].

### Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать основывать выбор тактики лечения пациенток с хроническим эндометритом основывать на результатах иммуногистохимического и культурального исследований эндометрия. Это позволит избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии и повысить эффективность лечения нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с хроническим эндометритом.

### Литература (references)

1. Герилевич Л.А., Егорова А.Т., Базина М.И., Маисеенко Д.А. Оценка состояния здоровья женщин, использующих программы вспомогательных репродуктивных технологий // Медицинский альманах. – 2015. – №4(39). – С. 76-79. [Gerilovich L.A., Egorova A.T., Bazina M.I., Maisenko D.A. *Meditinskiy almanah*. Medical almanac. – 2015. – N4(39). – P. 76-79. (in Russian)]
2. Лызикова Ю.А., Рублевская Е.И. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности. Охрана материнства и детства. – 2017. – №2.– С. 5-7.

- [Lyzikova Yu.A., Rublevskaya E.I. *Ohrana materinstva i detstva*. Protection of motherhood and childhood. – 2017. – N2. – P. 5-7. (in Russian)]
3. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Медицинский совет. – 2018.– №7.– С. 46-49. [Manukhin I. B., Sementsova N. A. Mitrofanov Yu. Yu., Livshits L. Yu. *Meditsinskiy sovet*. Medical Council.– 2018. – N7. – P.46-49. (in Russian)]
  4. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов// Акушерство и гинекология. – 2019. – №1. – С.13-18. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2019. – N1. – P. 13-18. (in Russian)]
  5. Kunnumakkara A.B., Sailo B.L., Banik K. et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? // *Journal of translational medicine*. – 2018. – N16. – P. 14-16.
  6. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Human reproduction*. – 2014. – N2. – P. 323-330.
  7. Gao Y., Wang P.L. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion // *Genetic and molecular research*. – 2015. – N14(4). – P. 18103-18109.
  8. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – N39. – P. 990-995.

### Информация об авторе

Лызикова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: lyzikovayulia@yandex.by

УДК 616-71

## ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ © Маряхина В.С.<sup>1</sup>, Корнева Ю.С.<sup>2,3</sup>, Доросевич А.Е.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Кумертауский филиал Оренбургского государственного университета, Россия, 453300, Кумертау, пер. 2-й Советский, 3б

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27

### Резюме

**Цель.** Изучение спектральных характеристик доброкачественных и злокачественных новообразования молочной железы и толстой кишки на гистологических срезах для повышения точности дифференциальной диагностики опухолей.

**Методика.** Проведено сравнение спектров возбуждения флуоресценции неокрашенных гистологических срезов добро- и злокачественных новообразований молочной железы (86 случаев) и толстой кишки (73 случая).

**Результаты.** Описаны параллели между спектральными, биохимическими и морфологическими изменениями в тканях, отражающие закономерности, происходящие при злокачественной трансформации доброкачественных новообразований или на разных стадиях прогрессирования злокачественных опухолей. Основные изменения связаны с уменьшением в строме количества коллагена и увеличением концентрации НАДФ, однако в спектрах ткани новообразований молочной железы имеется дополнительный максимум, характеризующий поглощением жирных кислот.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы для точной диагностики опухолей в сомнительных для патологоанатома случаях.

**Ключевые слова:** флуориметрия, колоректальный рак, рак молочной железы, предраковые заболевания, флуоресцентная диагностика

## FLUORESCENT DIAGNOSTIC OF BREAST AND COLONIC TUMORS

Maryakhina V.S.<sup>1</sup>, Korneva Yu.S.<sup>2,3</sup>, Dorosevich A.E.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Kumertau branch of Orenburg State University, 3b, 2<sup>nd</sup>. Sovetski Av, 453300, Kumertau, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214020, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To investigate spectral characteristics of benign and malignant tumors of the breast and colon in histological sections to improve the accuracy of differential diagnosis of tumors.

**Methods.** A comparison of the fluorescence excitation spectra of unstained histological sections of benign and malignant tumors of the mammary gland (86 cases) and colon (73 cases) was carried out.

**Results.** Parallels are described between spectral, biochemical, and morphological changes in tissues, reflecting patterns that occur during the malignant transformation of benign neoplasms or at different stages of progression of malignant tumors. The main changes are associated with a decrease in the amount of collagen in the stroma and an increase in the concentration of NADP; however, there is an additional maximum in the spectra of the tissue of breast neoplasms, which characterizes absorption of fatty acids.

**Conclusion.** The results of the investigation may be helpful to clarify the diagnosis of tumors in cases that are doubtful for the pathologist.

**Keywords:** fluorimetry, colorectal cancer, breast cancer, precancerous lesions, fluorescent diagnostic

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак (КРР) в настоящее время являются опухолями, привлекающими к себе особое внимание в странах с так называемым западным укладом жизни, что обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, опухоли данных локализаций лидируют по ежегодному приросту новых случаев заболеваемости, но, с другой стороны, их доступность для своевременной диагностики с использованием гистологического исследования способствовала снижению количества летальных исходов [3, 16]. Поэтому многие страны ежегодно вкладывают огромные средства в программы, связанные с ранней верификацией именно РМЖ и КРР, а также новые исследования, направленные на совершенствование уже имеющихся методов выявления опухолей. Основной целью диагностических процедур в данном случае является не только первичное выявление неопластического процесса, но также дифференциальная диагностика доброкачественных от злокачественных новообразований на самых ранних стадиях, а для молочной железы, как и толстой кишки, частота встречаемости и тех, и других довольно высока по сравнению, например, с раком легкого, что увеличивает количество спорных моментов, возникающих в процессе диагностики [22]. Биопсия является золотым стандартом и наиболее надежным методом диагностики новообразований как в молочной железе, так и в толстой кишке. Однако некоторые предраковые состояния могут вызвать сложности у патоморфолога при верификации диагноза на уровне оптической микроскопии, особенно, когда необходимо поставить диагноз по крайне малому количеству материала. Наибольшие затруднения вызывают именно доброкачественные опухоли толстой кишки – аденомы, риск злокачественной трансформации которых зависит от некоторых морфологических характеристик [17]. Для молочной железы большой интерес в плане диагностики имеет доброкачественная опухоль – фибroadенома (ФА) и состояние дисгормональной природы – фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМП), риск малигнизации которых также различен [5]. Злокачественные и доброкачественные опухоли в любом органе отличаются друг от друга не только по своей структуре, но и по биохимическому составу, при этом изменения на молекулярном уровне предшествуют изменениям, видимым на световой микроскопии патологоанатому. Эти метаморфозы могут быть зафиксированы и оценены с помощью спектральных методов благодаря их высокой чувствительности и селективности.

В статье обобщён и систематизирован материал по спектральным исследованиям опухолей толстой кишки и молочной железы, который в деталях опубликован ранее [8, 9, 11] для повышения точности оптической диагностики новообразований в затруднительных для патоморфологов случаях.

Цель исследования – изучение спектральных характеристик доброкачественных и злокачественных новообразования молочной железы и толстой кишки на гистологических срезах для повышения точности дифференциальной диагностики опухолей.

## Методика

Материалом исследования стали фрагменты тканей толстой кишки и молочной железы пациентов, проходивших лечение в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2016 г. Перед проведением процедуры биопсии все пациенты подписывали информированное согласие.

В исследование включены 73 пациента возрасте  $64,3 \pm 10,3$  года (мужчины – 31 случай, женщины – 47 случаев) с различными патологическими процессами в толстой кишке, отражающими основные стадии развития КРР, которым была выполнена колоноскопия с биопсией. В соответствии с микроскопической картиной случаи были поделены на 3 группы: слизистая толстой кишки с минимальными воспалительными изменениями (принятая за относительную норму), доброкачественные новообразования (аденомы) были поделены с учетом степени дисплазии в эпителии и их морфологического варианта (согласно этому параметру их делят на тубулярные (ТА), тубуло-ворсинчатые (ТВА) и ворсинчатые) [12], учитывая различную склонность к злокачественной трансформации. Существует мнение [15], что гистологические варианты аденом проходят цепь событий от ТА через ТВА до ворсинчатой аденомы, трансформируясь в аденокарциному (АК). Дополнительно группа аденом, согласно тем же рекомендациям, была поделена в зависимости от степени дисплазии (high-grade и low-grade). Случаи наследственного семейного полипоза и зубчатых аденом были критериями исключения из исследования. В соответствии со степенью дифференцировки были выбраны случаи умеренно- и высокодифференцированных АК. Деление образцов на группы представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение случаев по группам в исследовании во всех таблицах

Диагноз	Прямая кишка	Дистальные отделы	Проксимальные отделы
Слизистая оболочка толстой кишки с минимальными воспалительными изменениями	3	5	5
ТА	10	18	8
ТВА	4	4	4
Высокодифференцированная АК	1	3	1
Умереннодифференцированная АК	2	3	2
			Итого: 73

Примечание: АК-аденокарцинома.

В блок исследования, посвященный новообразованиям молочной железы, были включены фрагменты ткани с различными патологическими процессами в молочной железе от 86 женщин (средний возраст  $40 \pm 5$  лет), проходивших лечение в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» в 2016 г. Объем операции определялся предварительно выполненной трепанобиопсией. В исследуемые группы были отобраны случаи, не вызывающие сомнений в отношении диагноза (распределение случаев приведено в табл. 2). Для сравнения с РМЖ в качестве доброкачественных патологических процессов исследовали фрагменты ФА и ФКМП как патологические состояния различной природы. Стадия РМЖ была выставлена согласно имеющимся рекомендациям на основании комплексного гистологического исследования операционного материала, а также дополнительных методов исследования на основании размера опухоли и наличия/отсутствия метастазов, случаи пациентов с РМЖ на IV стадии не были включены в исследование, поскольку паллиативная терапия некурабельных больных не предусматривает выполнение оперативного вмешательства. Нормальная ткань молочной железы также не исследовалась в качестве группы сравнения, поскольку данные случаи не являются диагностически сложными для патологоанатома.

Таблица 2. Распределение исследуемых случаев в зависимости от диагноза

Диагноз	ФА	ФКМП	РМЖ		
			I стадия	II стадия	III стадия
Количество случаев	14	21	12	23	16

Примечание: ФА – фиброаденома; ФКМП – фиброзно-кистозная мастопатия; РМЖ – рак молочной железы

Гистологические срезы были подготовлены по стандартной методике приготовления парафиновых срезов с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином и обзорной микроскопией патологоанатом, используя микроскоп «Axiostarplus» (CarlZeiss, Germany) с видеокамерой «ProgressC10 Plus» (JenoptikJena, Germany). Исследование проводилось на увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ .

Для обеспечения чистоты флуориметрических измерений гистологические срезы депарафинировали в гексане в течение 3 мин., затем помещали на кварцевое стекло без окрашивания гематоксилином и эозином, и измеряли спектры возбуждения флуоресценции с 220 до 390 нм при длине волны регистрации 410 нм на спектрофлуориметре SOLARCM-2203. Для новообразований молочной железы дополнительно измеряли спектры аутофлуоресценции, длина волны возбуждения составила 300 нм. Свечение регистрировали с площади  $1 \text{ см}^2$ , поэтому регистрируемый сигнал является среднестатистическим со всей поверхности образца. Количество максимумов во всех спектрах и их интенсивность определялась после разложения спектров на составляющие методом Гауссово-Лоренцевых кривых. В процессе работы принимались во внимание не только высота и ширина спектра, но и площадь под кривой каждой из составляющей спектра.

Для статистической обработки данных использовали непараметрические критерии, такие как критерий Краскела-Уолисса (статистика H) для сравнения нескольких несвязанных выборок и критерий Манн-Уитни (статистика U) для сравнения двух выборок. Обработка данных проведена в программе STATISTICA 6.0, результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на сложный состав биологических тканей, только некоторые вещества (эндогенные флуорофоры) могут флуоресцировать. Регистрация спектров поглощения гистологических срезов

затруднительна из-за их высокой оптической плотности. В этом случае могут быть измерены спектры возбуждения флуоресценции, поскольку они являются аналогами спектров поглощения.

На рис. 1 изображены спектры возбуждения флуоресценции доброкачественных новообразований молочной железы и толстой кишки. Отчетливо заметно, что главным отличием в спектрах возбуждения флуоресценции доброкачественных опухолей молочной железы является наличие дополнительного максимума в области 235 нм, который отсутствует в спектрах аденом толстой кишки. Этот максимум характеризует поглощение жирных кислот, которые являются главным компонентом жировой ткани, составляющей значительный объем молочной железы в норме в отличие от слизистой оболочки толстой кишки, где она отсутствует, поэтому вклад жирных кислот в формирование спектров возбуждения флуоресценции ткани молочной железы более весомый.

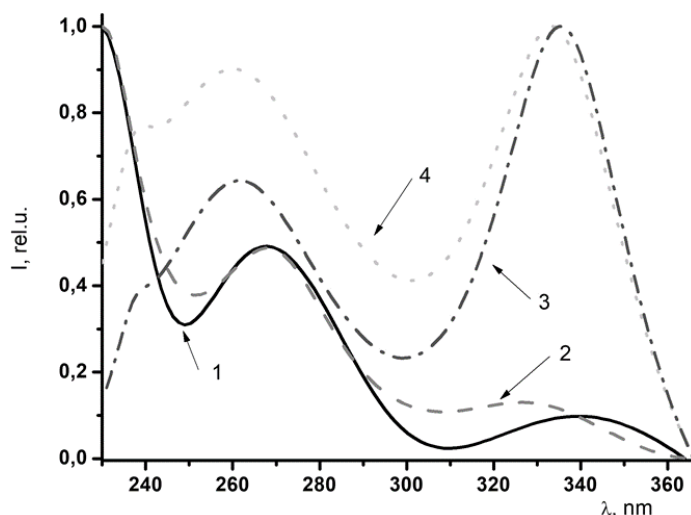


Рис. 1. Типичные спектры возбуждения флуоресценции гистологических срезов с 1 – ТА, 2 – ТВА, 3 – ФА, 4 – ФКМП. Длина волны регистрации 410 нм. ТА – тубулярная аденома толстой кишки; ТВА – тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки; ФА – фиброаденома молочной железы; ФКМП – фиброзно-кистозная мастопатия.

Несмотря на существенную разницу в структуре выбранных тканей все спектры имеют общие максимумы в области 260 и 335 нм с незначительным смещением, однако интенсивность этих максимумов и соотношений между ними существенно различается. Максимум на спектрах в области 260 нм характеризует накопление триптофан-содержащих белков [18], в то время как максимум спектров возбуждения флуоресценции на 335 нм связан с поглощением коллагена, содержащегося как в здоровых тканях, так и в строме опухоли, а также НАДФ, концентрация которого связана с митотической активностью клеток [20, 23]. Для сравнения соотношения максимумов в спектрах был применен критерий Краскела-Уоллиса, его значение составило  $H=18,52$  при  $df=5$ ,  $N=73$ ,  $p=0,0010$ , что свидетельствует о наличии значимых различий для данного показателя во всех исследуемых спектрах. Интересно, что для аденом толстой кишки максимум на 340 нм гораздо менее выражен, чем для доброкачественных новообразований молочной железы. Такая особенность может быть связана с преобладанием стромального компонента в ФА и ФКМП, в связи с чем вклад в спектры возбуждения флуоресценции коллагена, содержащегося в строме в большом количестве, значительно выше в ФА и ФКМП, чем в аденомах толстой кишки. Данная особенность подтверждается и микроскопическим исследованием.

Из рис. 1 видно, что спектры ТА и ТВА схожи и имеют значительно меньший второй максимум в сравнении с первым (соотношение между ними равно 3,7). В случае развития злокачественной опухоли количество стромы значительно уменьшается за счет избыточной пролиферации паренхиматозного компонента. Также известно [14], что клетки злокачественных опухолей продуцируют фермент коллагеназу, которая разрушает коллаген стромы, обеспечивая инвазивный рост опухоли. Также высокая митотическая активность связана с увеличением концентрации НАДФ (рис. 2 кривые 4 и 5), что и приводит к резкому увеличению второго максимума в области 360 нм. Все это отражается на результатах спектральных измерений (рис. 2): АК толстой кишки характеризуются незначительным увеличением первого максимума спектра при выраженном увеличении второго, соотношение между которыми для АК становится равным 2,0.

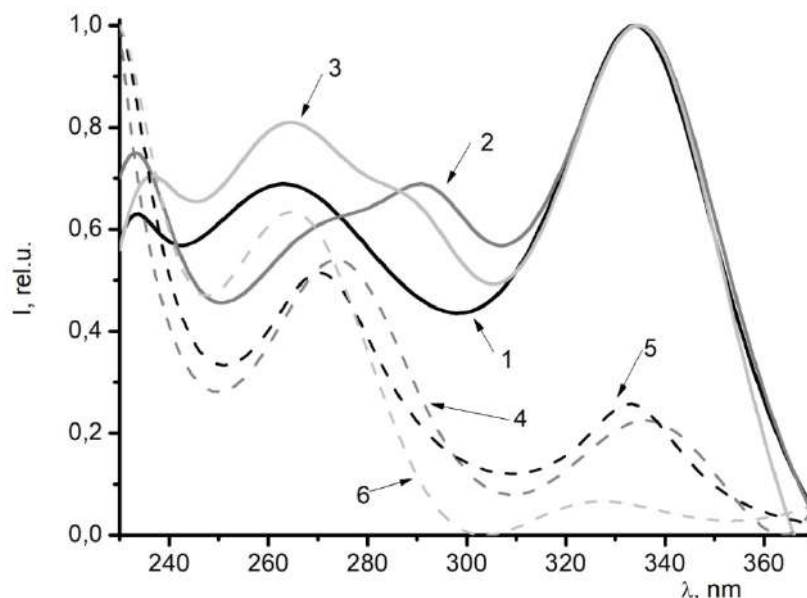


Рис. 2. Типичные спектры возбуждения флуоресценции РМЖ I стадии (1), РМЖ II стадии (2), РМЖ III стадии (3), низкодифференцированной АК толстой кишки (4), высокодифференцированной АК толстой кишки (5) и образца с подозрением на высокодифференцированную АК с большим количеством стромы и малым количеством опухолевых клеток (6). Длина волны регистрации 410 нм. РМЖ – рак молочной железы; АК – аденокарцинома

Спектры высоко- и умеренно дифференцированной АК также несколько различаются между собой шириной второго максимума в области 335 нм – он шире для высокодифференцированной АК, что связано с определением еще одного флуорофора. Помимо вышеупомянутого НАДФ им может быть витамин В6. Его накопление в ткани опухоли можно объяснить интенсивными метаболическими процессами, но его значение для опухолевого роста пока однозначно не уточнено [4, 21].

У пациентов с опухолями, значимо суживающими просвет кишки, могут возникнуть технические трудности при взятии биопсии, в связи с чем не всегда материал может быть достаточный для однозначной верификации патологического процесса, поскольку фрагмент забранной ткани может быть представлен большим количеством стромы с малым количеством опухолевых клеток. Спектр такого фрагмента приведен на рисунке 2 (кривая 6). Можно увидеть резкое уменьшение второго максимума. Описанные закономерности в спектрах возбуждения флуоресценции могут служить дополнительным инструментом для уточнения гистологического диагноза в спорных случаях, когда исследования гистологических срезов оптической микроскопией недостаточно информативны, что позволит избежать повторного проведения неприятной для пациента процедуры.

Спектры возбуждения флуоресценции РМЖ тоже претерпевают значительные изменения по сравнению с таковыми для доброкачественных опухолей. Так, например, образцы РМЖ на II и III стадии имеют дополнительную особенность – максимум на 290 нм, связанный с наличием билирубина (продукта распада гемоглобина) в тканях [1]. Его накопление в ткани РМЖ на поздних стадиях заболевания может быть связано с гемолизом эритроцитов из-за изменения строения их мембраны и снижением их осмотической устойчивости [2]. Также это можно объяснить усилением апоптоза эндотелиоцитов капилляров с последующей утратой целостности стенки капилляра и повышением их проницаемости, необходимых для метастазирования опухоли [7].

Прогрессирование РМЖ от первой стадии до третьей приводит к уменьшению вклада в общий спектр возбуждения флуоресценции максимума в области 230 нм, что является следствием снижения концентрации в ткани жирных кислот из-за замещения жировой ткани на соединительную за счет десмоплазии, а также распад жирных кислот усиливается за счет ускорения метаболизма опухолевых клеток [6].

Спектры аутофлуоресценции гистологических срезов новообразований молочной железы были дополнительно измерены для идентификации флуорофоров ткани. Рис. 3 отражает их постепенные

их изменения по мере опухолевой прогрессии с наличием 2 четко выраженных максимумов в области 335 и 420 нм.

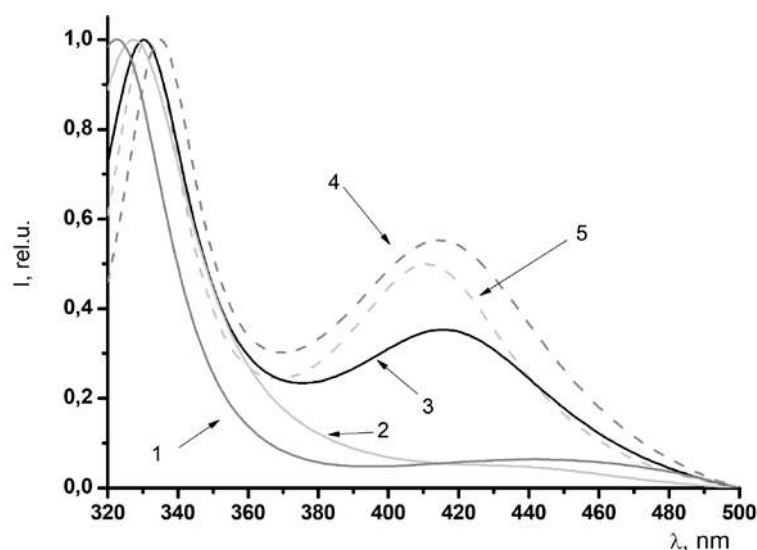


Рис. 3. Типичные спектры аутофлуоресценции гистологических срезов опухолей молочной железы. 1 – ФА, 2 – ФКМП, 3 – стадия I РМЖ, 4 – стадия II РМЖ, 5 – стадия III РМЖ. Длина волны возбуждения 300 нм. ФА – фиброаденома молочной железы; ФКМП – фиброзно-кистозная мастопатия; РМЖ – рак молочной железы

Флуоресценцию на 420 нм можно объяснить наличием двух флуорофоров: НАДФ и витамина В<sub>6</sub> [18]. Поскольку спектры аутофлуоресценции и поглощения биологических веществ широкие, можно частично увидеть флуоресценцию коллагена, возбуждаемую на границе его спектра поглощения. Таким образом, на I стадии РМЖ определяется суммарная флуоресценция коллагена, витамина В<sub>6</sub> и НАДФ. На II стадии РМЖ вклад витамина В<sub>6</sub> и НАДФ более значимый ввиду повышения пролиферативной активности клеток. На III стадии РМЖ количество коллагена в строме уменьшается под влиянием коллагеназ, выделяемых опухолевыми клетками, необходимыми для инвазивного роста и метастазирования [19], а витамин В<sub>6</sub> постепенно исчезает из опухолевой ткани [13]. Низкий уровень витамина В<sub>6</sub> был обнаружен в других исследованиях у пациентов с РМЖ на поздних стадиях [10]. Пик на 335 нм определяется триптофан- и тирозин-содержащими белками. Стоит отметить слабое свечение ФА и ФКМП молочной железы на 420 нм (рис. 3 – спектры 1 и 2) в отличие от свечения РМЖ, что может позволить повысить точность диагностики.

## Заключение

Исследование спектральных особенностей доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы и толстой кишки позволило не только установить закономерности между спектральными и биохимическими изменениями в тканях, происходящими на разных стадиях канцерогенеза, но и выявить новые возможности использования флуориметрии для верификации диагноза, особенно в сомнительных для патологоанатома случаях. Полученные результаты могут быть полезны также для совершенствования оптических методов, применяемых при работе с биологическими тканями, а также дальнейшего уточнения механизмов канцерогенеза.

## Литература (references)

1. Anderson R.R., Parrish J.A. Optical properties of human skin. – Springer; Amsterdam, 1982. – P. 147-194.
2. Delicostantinou G., Villiotou V., Stavrides J.C. et al. Nitric oxide and peroxynitrite production by human erythrocytes: a causative factor of toxic anemia in breast cancer patients // *Anticancer Research*. – 1995.– V.15. – P. 1435-1446.
3. DeSantis C.E., Ma J., Goding S.A., Newman L.A., Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2017.– V.67, N6. – P. 439-448.



4. Galluzzi L., Vacchelli E., Michels J., Garcia P. et al. Effects of vitamin B6 metabolism on oncogenesis, tumor progression and therapeutic responses // *Oncogene*. – 2013. – V.32, N42. – P. 4995-5004.
5. Hartmann L. C., Sellers T. A., Frost M. H., et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.353, N3. – P. 229-237.
6. Hasebe T. Tumor-stromal interactions in breast tumor progression--significance of histological heterogeneity of tumor-stromal fibroblasts. // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2013. – V.7. – P. 449-460.
7. Kebers F., Lewalle J. M., Desreux J. et al. Induction of endothelial cell apoptosis by solid tumor cells // *Experimental Cell Research*. – 1998. – V.240. – P. 197-205.
8. Korneva Y.S., Dorosevich A.E., Maryakhina V.S. Fluorescent diagnostics of epithelial neoplasms of different colon parts // *Lasers in surgery and medicine*. – 2017. – V.49, N8. – P. 763-766.
9. Korneva Y.S., Dorosevich A.E., Maryakhina V.S. Investigation of malignant transformation of sporadic adenomas of colon by fluorimetry // *Lasers in medical science*. – 2017. – V.32, N2. – P. 363-367.
10. Lurie G., Wilkens L. R., Shvetsov Y. B. et al. Prediagnostic plasma pyridoxal 5'-phosphate (vitamin b6) levels and invasive breast carcinoma risk: the multiethnic cohort. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2012. – V.21. – P. 1942-1948.
11. Maryakhina V.S. Korneva Y.S., Chekurov I.V., Shisterova O.A. Fluorescent diagnostics of benign breast diseases and breast cancer // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2017. – V.3, N.4. – P. 040306.
12. Molaei M., Yadollahzadeh M., Almasi S. et al. Sporadic colorectal polyps and mismatch repair proteins // *The Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2011. – V.54, N4. – P. 725-729.
13. Potera C., Rose D.P., Brown R.R. Vitamin B6 deficiency in cancer patients // *American Journal Of Clinical Nutrition*. – 1977. – V.30. – P. 1677-1679.
14. Pyke C., Ralfkiaer E., Tryggvason K., Dano K. Messenger RNA for two type IV collagenases is located in stromal cells in human colon cancer // *The American journal of Pathology*. – 1993. – V.142, N2. – P. 359-365.
15. Short M.W., Layton M.C., Teer B.N., Domagalski J.E. Colorectal cancer screening and surveillance // *American Family Physician*. – 2015. – V.91, N2. – P. 93-100.
16. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – V.67, N1. – P. 7-30.
17. Tischoff I., Tannapfel A. Precancerous colorectal tumors. // *Internist (Berl.)*. – 2013. – V.54, N6. – P. 691-698.
18. Udenfriend S., Horecker B., Kaplan N.O., Marmur J. Vitamins, coenzymes, and their metabolites // *Fluorescence assay in biology and medicine*. – Academic Press: New York, 1969. – P. 219-334.
19. Vinothini G., Aravindraja C., Chitrathara K., Nagini S. Correlation of matrix metalloproteinases and their inhibitors with hypoxia and angiogenesis in premenopausal patients with adenocarcinoma of the breast // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – V.44. – P. 969-974.
20. Vyas S., Zaganjor E., Haigis M.C. Mitochondria and Cancer // *Cell*. – 2016. – V.166, N.3. – P. 555-566.
21. Wei E.K., Giovannucci E., Selhub J. et al. Plasma vitamin B6 and the risk of colorectal cancer and adenoma in women // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – V.97, N9. – P. 684-692.
22. Winters S., Martin C., Murphy D., Shokar N.K. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening // *Progress in molecular biology and translational science*. – 2017. – V.151. – P. 1-32.
23. Zeng H., MacAulay C., Palcic B., McLean D.I. Spectroscopic and microscopic characteristics of human skin autofluorescence emission // *Photochemistry and photobiology*. – 1995. – V.61. – P. 639-645.

### Информация об авторах

*Маряхина Валерия Сергеевна* – кандидат физико-математических наук, преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Кумертауский филиал ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет». E-mail: v.s.maryakhina@gmail.com

*Корнева Юлия Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

*Доросевич Александр Евдокимович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: OBUZSOIP@yandex.ru

УДК 616.1-053.9

## СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

© Халепо О.В.<sup>1</sup>, Молотков О.В.<sup>1</sup>, Корчигина Н.В.<sup>2</sup>, Папилова Э.Д.<sup>3</sup>, Гапонова В.Н.<sup>4</sup>, Скобелева П.И.<sup>5</sup>, Василевич Н.Д.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Геронтологический центр «Вишенки», Россия, 214023, Смоленск, пос. Вишенки, 2

<sup>3</sup>Центр поддержки выпускников образовательных учреждений для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, «Точка опоры», Россия, 214030, ул. Марины Расковой, 11А

<sup>4</sup>Центр психофизиологической диагностики Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Смоленской области», Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 21

<sup>5</sup>Межмуниципальный отдел МВД «Починковский» Россия, Смоленская область, Починок, 216450, ул. Октябрьская, 13

<sup>6</sup>Центр развития детей и молодежи, Россия, 214000, Смоленск, ул. Дзержинского, 19

### Резюме

**Цель.** Выявить особенности вегетативной регуляции и их связь с эмоциональным состоянием у лиц пожилого и старческого возраста с различными формами сердечно-сосудистой патологии.

**Методика.** У пациентов в возрасте от 61 года до 89 лет с хроническими формами ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, имеющими нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и у лиц без признаков тяжелой патологии изучены особенности вегетативной регуляции методом вариабельности сердечного ритма и состояние эмоциональной сферы.

**Результаты.** У большинства обследованных лиц индекс напряжения регуляторных систем оказался выше нормативных значений при общем снижении выраженности регуляторных влияний. У больных ИБС, имеющих нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, состояние механизмов вегетативной регуляции было близко к вегетативному статусу практически здоровых лиц. У больных ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, выявлено повышение уровня общих механизмов вегетативной регуляции с усилением вклада парасимпатических влияний. Обнаружена взаимосвязь между выраженными расстройствами эмоциональной сферы и изменениями вегетативного статуса у пациентов с комбинацией ИБС и нарушениями мозгового кровообращения.

**Заключение.** Сделан вывод о том, что особенности вегетативной регуляции у лиц пожилого и старческого возраста зависят от формы имеющейся кардиоваскулярной патологии и обеспечивают оптимальный уровень регуляции функции внутренних органов, что можно рассматривать как один из механизмов адаптации, оказывающий влияние на продолжительность жизни таких больных.

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма, эмоциональная сфера, продолжительность жизни, пожилой и старческий возраст, ИБС, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия

## VEGETATIVE REGULATION IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH VARIOUS FORMS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Khalepo O.V.<sup>1</sup>, Molotkov O.V.<sup>1</sup>, Korchigina N.V.<sup>2</sup>, Papilova E.D.<sup>1</sup>, Gaponova V.N.<sup>1</sup>, Skobeleva P.I.<sup>1</sup>, Vasilevich N.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Gerontological center "Vishenki", 2, Vill. Vishenki, 214023, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Center for support of graduates of educational institutions for orphans and children left without parental care, "Fulcrum", 11a, Mariny Raskovoj St., 214030, Smolensk, Russia

<sup>4</sup>Center for Psychophysiological Diagnostics of the Federal State Healthcare Institution "Medico-Sanitary Part of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Smolensk Region", 21, Oktyabrskoj revolucii St., 214000, Smolensk, Russia

<sup>5</sup>Inter-municipal department of the Ministry of Interior "Pochinkovsky", 13, Oktyabrskaja St., Smolensk region, 216450, Pochinok, Russia

<sup>6</sup>Center for the Development of Children and Youth, 19, Dzerzhinskogo St., 214000, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** The purpose of the study was to identify the features of vegetative regulation and their connection with the emotional state in elderly and senile persons with various forms of cardiovascular pathology.

**Methods.** The features of autonomic regulation were studied in patients aged 61 to 89 years with chronic forms of ischemic heart disease, including cases of combination with arterial hypertension, having a history of stroke and in people without signs of severe pathology, with use the method of heart rate variability and emotional sphere state.

**Results.** In most patients, the stress index of regulatory systems turned out to be higher than the standard values with a general decrease in the severity of regulatory influences. Patients with combination of ischemic heart disease and stroke had the state of the mechanisms of autonomic regulation not very different from the state of the vegetative status of practically healthy individuals. In patients with ischemic heart disease, including cases of combination with arterial hypertension, an increase in the general mechanisms level of autonomic regulation with an increase in the parasympathetic influences contribution has been revealed. The relationship between severe disorders of the emotional sphere and changes in the vegetative status in patients with coronary heart disease and stroke were found.

**Conclusions.** It was concluded that the peculiarities of autonomic regulation in elderly and senile persons depend on the existing cardiovascular pathology form and provide the optimal level of regulation of the internal organs function, what can be considered as one of the adaptations mechanisms that affect the life expectancy of such patients.

*Keywords:* autonomic regulation, heart rate variability, emotional sphere, life expectancy, elderly and old age, ischemic heart disease, stroke, arterial hypertension

### Введение

В последние годы наметился рост средней ожидаемой продолжительности жизни населения России. По прогнозам Росстата, тенденции, характеризующие старение населения в Российской Федерации сохраняются, и к началу 2021 г. доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения страны возрастет до 26,7%, а к 2030 г. составит почти 1/3 часть – 28% [5].

Отметим, что лишь небольшой процент пожилых людей сохраняет свое здоровье, а большинство из них, достигая этого возраста, приобретают целый ряд хронических заболеваний, чаще всего коморбидных. По данным Федеральной службы государственной статистики, в структуре заболеваемости больных пожилого и старческого возраста, как и среди всего населения экономически развитых стран, ведущее место занимают болезни сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения, что и определило выбор объекта исследования.

Считается, что по мере старения организма включаются различные адаптационные механизмы, обеспечивающие компенсацию возникающих нарушений [6]. В связи с этим особенно важным представляется изучение механизмов адаптации, которые, несмотря на пожилой и старческий возраст людей и наличие у многих из них различных хронических и инвалидизирующих заболеваний, все же обеспечивают достаточную продолжительность жизни. Однако открытым остается вопрос о том, являются ли эти приспособительные механизмы едиными или особенности адаптации зависят от характера имеющихся заболеваний.

Известно, что деятельность внутренних органов контролируется вегетативной нервной системой (ВНС), которая регулирует их автономную работу, обмен веществ, благодаря чему организм приспосабливается к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

В частности, реакции адаптации к эмоциональному напряжению, которые опосредуются через гипоталамус, как одну из ключевых структур лимбической системы, в то же время являющийся высшим подкорковым центром регуляции вегетативных реакций, проявляются чаще всего активизацией симпатoadреналовых влияний, однако, при дезинтеграции, может возникать ваготония, сопровождающаяся снижением общей активности, чувством апатии, депрессивностью. Отметим, что, по мнению ряда авторов, нарастание симпатических влияний более характерно для лиц с высоким уровнем тревожности, а одновременная активизация парасимпатического тонуса и

симпатической регуляции может вызывать депрессивные состояния с формированием ряда вегетативных расстройств, что сопровождается астенией.

В литературе имеется ряд указаний на то, что вегетативная регуляция участвует в реализации механизмов старения [6] и общебиологической закономерностью является ослабление с возрастом вегетативного контроля. Можно предположить, что особенности вегетативной регуляции могут отражать механизмы психофизиологической адаптации лиц пожилого и старческого возраста как к различным формам патологии, так и к изменениям психосоциального статуса, что в конечном итоге, сказывается на продолжительности жизни таких больных.

Целью работы было выявление особенностей вегетативной регуляции и их связь с эмоциональным состоянием у лиц пожилого и старческого возраста с различными формами сердечно-сосудистой патологии.

## Методика

Были обследованы пациенты в возрасте от 61 до 89 лет (пожилой и старческий возраст), находящиеся на стационарном социальном обслуживании в геронтологического центре «Вишенки», имеющие хронические заболевания и получающие стандартную терапию, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (n=35, средний возраст  $77,8 \pm 1,3$  лет) вошли больные с такими формами ИБС, как постинфарктный кардиосклероз (не менее 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда), атеросклеротический кардиосклероз и стабильная стенокардия напряжения II и III функционального класса. 2-ю группу (n=11, средний возраст  $74,1 \pm 3,05$  года) составили пациенты с атеросклеротическим кардиосклерозом и стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса в комбинации с артериальной гипертензией (АГ). В 3-ю группу (n=8, средний возраст  $75,8 \pm 2,5$  лет) были включены пациенты с различными формами ИБС и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Контрольную 4-ю группу (n=13) составили пациенты того же возраста (средний возраст  $69,3 \pm 4,7$  лет), проживающие в домашних условиях, без признаков тяжелой хронической патологии. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на выполнение исследований.

Для выявления клинических признаков вегетативных изменений использовали опросник А.И. Вейна [3]. Для оценки состояния вегетативной регуляции у всех больных проводили изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью комплекса компьютеризированного для исследования вегетативной нервной системы «ВНС-Спектр», производство ООО «Нейрософт», Россия с использованием программного модуля «Поли-Спектр-Ритм.NET» для анализа полученных данных.

Определение ВСР, которое в последние годы активно используется в функциональной диагностике, основанное на анализе колебаний продолжительности последовательных интервалов между сердечными сокращениями с последующей математической обработкой полученной информации, признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции. Показатели ВСР отражают особенности нейрогуморальной регуляции, адаптационные резервы организма, позволяют оценить его функциональное состояние [2].

Согласно международным и российским методическим рекомендациям электрокардиограмма регистрировалась в положении лежа в состоянии покоя в стандартных отведениях от конечностей в течение 5 мин. Состояние вегетативного статуса и механизмов регуляции оценивали при помощи статистических и спектральных показателей (табл. 1), полученных временным и частотным методами анализа ВСР [7, 8], рекомендованных в качестве международных стандартов рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии, а также по расчетным показателям кардиоритмографии (методика Р.М. Баевского) [1], позволяющим оценить активность регуляторных систем и степень их напряженности (табл. 1).

Для оценки эмоциональной сферы у всех обследованных лиц изучали уровень ситуативной и личностной тревожности (шкала тревоги Спилбергера-Ханина), самооценку показателей самочувствия, активности, настроения, выявляли признаки депрессивных расстройств (шкала депрессии CES-D Center of Epidemiological studies of USA-Depression) [4].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, U-теста Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1. Анализируемые показатели variability сердечного ритма пациентов

№	Показатель	Физиологическое значение	Сокращение, единицы измерения
1	Среднеквадратичное отклонение продолжительности NN-интервалов, («нормальный к нормальному» интервалы).	Отражает циклические компоненты, ответственные за variability в течение периода записи, характеризует суммарное влияние регуляторных факторов на сердечный ритм	SDNN, мс
2	Среднеквадратичная характеристика разницы между смежными NN-интервалами	Отражает быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР, активность парасимпатических влияний	RMSSD, мс
3	Отношение интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс, к общему количеству NN-интервалов в записи.	Отражает быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР, активность парасимпатических влияний, демонстрирует высокую корреляцию с RMSSD	pNN50, %
4	Коэффициент вариации	Показатель суммарной variability сердечного ритма, нормированной к средней продолжительности RR интервала, отражающий колебания симпатических и парасимпатических влияний	CV, %
5	Вариационный размах	Характеризует общую variability продолжительности кардиоинтервалов	BP, с
6	Коэффициент корреляции при величине сдвига 1 с.	Повышение связано с большей выраженностью высокочастотных колебаний кардиоритма, в частности, с дыхательной аритмией	CC1, с
7	Стресс-индекс	Индекс напряжения по методике Р.М.Баевского	SI, баллы
8	Относительная мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты (0,15-0,4 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах	Колебания сопряжены с дыханием и отражают преимущественно влияние парасимпатической системы	HF, %
9	Относительная мощность спектра в диапазоне колебаний низкой частоты (0,04-0,15 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах	Колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой	LF, %
10	Относительная мощность спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты (0,003-0,04 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах	Колебания связаны с терморегуляцией и вазомоторным тонусом (симпатический контроль).	VLF, %
11	Индекс вагосимпатического взаимодействия	Отражает соотношение мощностей спектра кардиоритма в области низких и высоких частот, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний.	LF/HF

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов самооценки клинических проявлений вегетативных изменений показал, что у 82,5% от общего числа обследованных больных выявлены признаки вегетативной дисфункции, однако статистически достоверных различий по распространенности и степени их выраженности между пациентами 3-х групп и практически здоровыми лицами пожилого и старческого возраста выявить не удалось (табл. 2).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что результативность изучения самооценки вегетативной дисфункции с помощью опросника А.И. Вейна без использования инструментальных методов изучения вегетативного тонуса носит ограниченный характер.

На следующем этапе работы у всех обследованных лиц был изучен вегетативный статус методом оценки ВСР. Анализ показателей, характеризующих общий вегетативный тонус (табл. 3) свидетельствует, что величина SDNN, отражающая суммарное влияние регуляторных факторов на сердечный ритм у больных 1-й группы (ИБС) и 2-й группы (ИБС+АГ) имела тенденцию к

увеличению, а у больных 3-й группы (ИБС+ОНМК) этот показатель не различался с контрольными значениями.

Таблица 2. Клинические признаки вегетативных изменений (опросник А.И. Вейна)

Показатель	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+АГ)	3-я группа (ИБС+ОНМК)	4-я группа (контроль)
Процент выявления синдрома вегетативной дисфункции (%)	82,9	81,8	87,5	69,2
Выраженность синдрома вегетативной дисфункции (баллы) (M±m)	34,6±2,8*	27,2±5,7	33,1±6,5*	25,5±3,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 3. Показатели временного анализа variability сердечного ритма и кардиоритмографии

Показатель (M±m)	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+АГ)	3-я группа (ИБС+ОНМК)	4-я группа (контроль)
SDNN, мс	68,7±8,5	72,8±19,2	46,1±11,7	45,23±6,7
RMSSD, мс	95,0±13,7*	90,0±28,2	49,0±18,1	42,46±10,3
pNN50%	23,06±4,5*	19,1±9,9	12,2±6,6	7,3±2,7
CV, %	8,02±1,1	8,3±2,2	4,99±1,2	5,2±0,8
BP, с	0,58±0,06	0,67±0,1	0,39±0,1	0,44±0,08
CC1, с	0,13±0,07*	0,3±0,1	0,39±0,18	0,36±0,1
SI	211,9±39,6	229,6±77,9	222,5±50,6	241,25±82,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Значения показателей RMSSD и pNN50%, характеризующих активность парасимпатического отдела нервной системы, у пациентов с ИБС (1-я группа) оказались больше, чем у лиц контрольной группы соответственно в 2,2 раза и 3,2 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Уровень суммарной variability сердечного ритма (CV%), отражающий колебания симпатических и парасимпатических влияний и свидетельствующий о состоянии приспособительных возможностей организма, как и величина вариационного размаха (BP), характеризующая общую variability продолжительности кардиоинтервалов у больных с ИБС (1 группа) и ИБС+АГ (2-я группа), имели тенденцию к повышению по сравнению с показателями контрольной группы. У пациентов 3-й группы (ИБС+ОНМК) значения этих показателей не различались с контрольными значениями.

Значения коэффициента корреляции при величине сдвига 1 с (CC1), у больных 1-й группы (ИБС) оказались меньше, чем в группе контроля в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Во 2-й и 3-й группах (ИБС+АГ) и (ИБС+ОНМК) величина этого показателя не различалась с контрольными показателями. Отметим, что согласно литературным данным [2] увеличение показателя CC1 может свидетельствовать об истощении регуляторных возможностей ВНС и присоединении пассивных дыхательных механизмов регуляции, возникновении дыхательной аритмии.

Оценивая в целом результаты временного анализа ВСР, отметим, что у больных с ИБС+ОНМК оптимальное состояние механизмов вегетативной регуляции, обеспечивающее адаптацию и продолжительность их жизни, оказалось близко к вегетативному статусу практически здоровых лиц пожилого и старческого возраста. При сопоставлении полученных результатов с данными литературы о состоянии вегетативной регуляции здоровых лиц молодого возраста [1, 2] можно сделать вывод об общем снижении выраженности регуляторных влияний у таких пациентов.

Однако у больных с ИБС и ИБС+АГ пожилого и старческого возраста выявлено повышение уровня общих механизмов вегетативной регуляции и, прежде всего, нарастание активности парасимпатического звена по сравнению с практически здоровыми лицами того же возраста, что можно рассматривать как специфическую особенность приспособления ВНС к такой патологии.

Полученные результаты в целом соответствуют литературным данным о том, что для лиц пожилого и старческого возраста характерно общее снижение выраженности регуляторных влияний [6]. Однако, как оказалось, вегетативный статус связан не только с возрастом и наличием хронических заболеваний, но и имеет свои особенности в зависимости от формы имеющейся

патологии, что можно рассматривать как один из механизмов приспособления организма к условиям жизнедеятельности.

Результаты расчета показателей по методике Р.М. Баевского свидетельствуют (табл. 3), что индекс напряжения регуляторных систем у больных всех групп и у здоровых лиц того же возраста существенно не различался. Подчеркнем, что в соответствии с литературными данными [1] нормальные значения уровня стресс-индекса составляют от 30 до 80 баллов в пересчете на 5-минутную длительность записи, а во всех группах наблюдения у лиц пожилого и старческого возраста он оказался выше 200 баллов. Можно предположить, что стабильно высокий уровень стресс-индекса у всех обследованных лиц может отражать реакцию на сам факт наличия хронических заболеваний, условия проживания таких больных, характерен в целом для лиц пожилого возраста, но мало связан со специфической имеющейся патологией.

На следующем этапе работы методом частотного анализа ВСР была изучена относительная мощность спектра в диапазоне колебаний различных частот, позволяющая оценить вклад отдельных механизмов в общий уровень вегетативной регуляции и соотношение мощностей спектра кардиоритма в области низких и высоких частот (LF/HF) или индекс вагосимпатического взаимодействия (табл. 4).

Таблица 4. Показатели частотного анализа вариабельности сердечного ритма

Показатель (M±m)	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+АГ)	3-я группа (ИБС+ОНМК)	4-я группа (контроль)
VLF%	28,8±3,9*	38,2±7,1	46,7±9,5	45,88±5,09
LF%	20,1±1,5*	24,8±3,4	20,4±3,4	26,64±3,06
HF%	51,1±4,5*	42,0±7,2	38,4±0,5	31,2±6,47
LF/HF	0,9±0,2*	0,99±0,2	1,2±0,3	2,58±0,85

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных 1-й группы (ИБС) вклад гуморальных механизмов регуляции (VLF%) оказался на 59% меньше, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ), уровень симпатических влияний (LF%) не различался с контрольными показателями, а выраженность парасимпатических влияний (HF%) была больше, чем в 4-й группе на 64% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, индекс отношения симпатических и парасимпатических влияний у таких больных оказался в 2,8 раза меньше, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

У пациентов 2-й группы (ИБС+АГ) статистически значимых различий показателей, характеризующих уровень гуморальных, симпатических и парасимпатических влияний по сравнению с контрольной группой выявить не удалось, хотя динамика показателей в целом соответствовала изменениям у больных 1-й группы. Подчеркнем, что индекс отношения симпатических и парасимпатических влияний у таких больных также имел тенденцию к снижению по сравнению с контролем.

У больных 3-й группы (ИБС+ОНМК) относительный вклад отдельных механизмов в суммарный уровень мощности спектра не различался с контрольными значениями, а индекс отношения симпатических и парасимпатических влияний также имел тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля.

Следует подчеркнуть, что у пациентов 1-й группы (ИБС) значительное нарастание вклада парасимпатических влияний в общий уровень регуляции выявлено методами временного и частотного анализа ВСР, и может быть расценено как один из приспособительных механизмов к условиям такой формы патологии, оказывающий влияние на продолжительность жизни таких больных.

Учитывая известный факт, что состояние эмоционального напряжения оказывает закономерное влияние на состояние вегетативной регуляции, представляло интерес оценить особенности эмоциональной сферы больных с изученными формами патологии.

Полученные результаты свидетельствуют (табл. 5), что у больных ИБС (1-я группа) все изученные показатели, характеризующие состояние эмоциональной сферы статистически достоверно не различалась с контрольными значениями, однако уровень депрессивности имел тенденцию к увеличению. Отметим, что по сравнению с нормативными значениями, приводимыми в литературных данных, показатель самооценки самочувствия в этой группе оказался сниженным (менее 40 баллов).

У пациентов с ИБС+АГ статистически значимых различий изученных показателей эмоциональной сферы по сравнению с контролем также выявить не удалось, однако, уровень депрессивности у

таких больных имел тенденцию к повышению, причем, при сопоставлении средних значений по группе с нормативными показателями, оказалось, что показатели шкалы CES-D соответствует депрессии легкой степени (18 и более), а уровень самочувствия снижен (менее 40 баллов).

Таблица 5. Показатели эмоциональной сферы больных

Показатель (M±m)	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+АГ)	3-я группа (ИБС+ОНМК)	4-я группа (контроль)
уровень депрессивности	17,0±1,9	18,1±4,2	22,1±2,5*	11,1±3,0
ситуативная тревожность	40,7±1,7	38,6±4,0	48,28±3,1	40,2±2,8
личностная тревожность	44,48±1,6	41,75±3,6	44,8±3,1	42,46±2,5
самооценка самочувствия	38,7±3,1	36,5±7,9	27,57±5,7*	46,76±3,1
самооценка активности	43,96±2,7	43,25±5,9	39,0±5,3	47,2±2,7
самооценка настроения	41,3±3,3	43,5±6,5	27,4±7,7*	48,8±3,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

У больных 3-й группы (ИБС+ОНМК) выявлены наиболее существенные расстройства эмоциональной сферы по сравнению с больными других групп. Обнаружено снижение показателей самооценки самочувствия и настроения соответственно в 1,7 раза и 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$  в обоих случаях) и увеличение уровня депрессивности в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Подчеркнем, что в целом, у пациентов этой группы, при сопоставлении полученных данных с нормативными показателями, эмоциональное состояние характеризуется депрессией легкой степени, очень высоким уровнем ситуативной тревожности (более 46 баллов) и сниженными показателями шкалы САН.

Особый интерес в свете полученных данных представлял вопрос о том, чем в большей степени обусловлены выявленные вегетативные изменения: либо состоянием эмоциональной сферы, либо необходимостью адаптации к условиям имеющихся заболеваний. С этой целью были изучены корреляционные зависимости между показателями, характеризующими состояние эмоциональной сферы и параметрами вегетативной регуляции у больных всех групп. Оказалось, что как у здоровых лиц, так и у больных ИБС нет статистически значимых корреляционных связей между этими группами изученных показателей.

У больных 2-й группы (ИБС+АГ) обнаружена прямая выраженная взаимосвязь между величиной  $r_{NN50\%}$ , характеризующей активность парасимпатического отдела, и уровнем ситуативной ( $\rho = 0,87$ ) и личностной тревожности ( $\rho = 0,83$ ) больных ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Что касается больных 3-й группы (ИБС+ОНМК), то оказалось, что у них обнаружен целый ряд выраженных взаимосвязей между показателями эмоциональной сферы и вегетативными критериями (табл. 6).

Таблица 6. Взаимосвязь между показателями вегетативной регуляции и эмоциональной сферы у больных с комбинацией ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе

Показатели коэффициента корреляции ( $\rho$ )	депрессивность	ситуационная тревожность	личностная тревожность	самооценка самочувствия	самооценка активности	самооценка настроения
SDNN, мс	-0,51	-0,94*	-0,52	0,71	0,17	0,30
RMSSD, мс	-0,34	-0,93*	-0,46	0,84	0,25	0,42
$r_{NN50\%}$	-0,36	-0,94*	-0,48	0,86	0,30	0,39
CV, %	-0,59	-0,90*	-0,54	0,62	0,16	0,20
BP, с.	-0,38	-0,95*	-0,48	0,82	0,24	0,37
CC1, с.	0,40	0,84	0,58	-0,94*	-0,46	-0,53
SI	0,56	0,91*	0,68	-0,92*	-0,46	-0,48
VLF%	-0,12	0,63	0,13	-0,73	-0,29	-0,26
LF%	0,62	0,23	0,41	0,01	0,11	-0,19
HF%	-0,11	-0,29	-0,37	0,69	0,33	0,88*
LF/HF	0,05	0,68	0,29	-0,83	-0,33	-0,50

Примечание: \* – статистическая достоверность коэффициента корреляции  $p < 0,05$



Оказалось, что у больных 3-й группы существует статистически достоверная выраженная отрицательная взаимосвязь между уровнем ситуационной тревожности и показателями временного анализа ВСР, прежде всего, характеризующими общий вегетативный тонус (SDNN), активность парасимпатического отдела ВНС (RMSSD и pNN50%), состоянии приспособительных возможностей организма (CV%) и общую вариабельность продолжительности кардиоинтервалов (BP) (табл. 6). Кроме того, выявлены выраженные статистически значимые корреляции между индексом напряжения регуляторных систем (SI) и уровнем ситуационной тревожности (положительная) и самооценкой самочувствия (отрицательная). Отметим, что самооценка самочувствия имеет отрицательную взаимосвязь и с показателем SC1, характеризующим состояние регуляторных возможностей вегетативной нервной системы ( $\rho = -0,94$ ,  $p < 0,05$ ). Что касается показателей частотного анализа ВСР, то у больных с ИБС+ОНМК удалось выявить прямую выраженную корреляцию между самооценкой настроения и выраженностью парасимпатических влияний ( $\rho = 0,88$ ,  $p < 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, у большинства лиц пожилого и старческого возраста с различными формами болезней сердечно-сосудистой системы обнаружены признаки изменения состояния ВНС. Анализ ВСР позволил выявить определенные различия механизмов вегетативной регуляции в зависимости от вида имеющейся патологии у таких людей. Так, для больных с ИБС характерна активизация вегетативной регуляции с повышением вклада парасимпатических влияний. У пациентов с ИБС в комбинации с АГ в целом особенности вегетативного статуса имели ту же направленность, но выраженность изменений была меньше. В то же время у больных ИБС в комбинации с ОНМК основные параметры, характеризующие состояние вегетативной регуляции существенно не различались с таковыми у практически здоровых лиц того же возраста.

Выраженные взаимосвязи между расстройствами эмоционального фона и изменениями вегетативного статуса, выявленные у пациентов с ИБС+ОНМК, позволяют предположить, что особенности вегетативной регуляции у таких больных обусловлены, в первую очередь, состоянием психо-эмоциональной сферы, что может быть связано со спецификой возникающих при ОНМК расстройств. Не исключено, что особенности вегетативного статуса лиц пожилого и старческого возраста с различными формами болезней сердечно-сосудистой системы, и прежде всего у больных ИБС и артериальной гипертензией, обеспечивающие оптимальный для них уровень регуляции функции внутренних органов, отражают возможные механизмы адаптации, влияющие на продолжительность жизни, что необходимо учитывать в тактике терапии и реабилитации таких пациентов.

## Литература (references)

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 66-85. [Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. i dr. *Vestnik aritmologii. Herald of arrhythmology.* – 2001. – N24. – P. 66-85. (in Russian)]
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование //Анналы аритмологии. – 2009. – №4. – С. 29-32. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Volkovskaya I.V. *Annaly aritmologii. Annals of arrhythmology.* – 2009. – N4. – P. 29-32. (in Russian)]
3. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1998. – 740 с. [*Vegetativnye rasstroistva / Pod red. A.M. Veina. Vegetative disorders.* – Moscow: Medicine, 1998. – 740 p. (in Russian)]
4. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. – М.: Эксмо, 2007. – 416 с. [Karelin A.A. *Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov. A great encyclopedia of psychological tests.* – Moscow: Eksmo, 2007. – 416 p. (in Russian)]
5. Пономарева Н.Н. Процесс демографического старения: сущность, особенности и последствия в странах мира // Вестник НГПУ. – 2013. – №6 (16). – С.58-65. [Ponomareva N.N. *Vestnik NGPU. Bulletin of the National Pedagogical University.* – 2013. – N6(16). – P. 58-65. (in Russian)]
6. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. – Л.: Наука, 1988. – 239 с. [Frol'kis V.V. *Starenie i uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni. Aging and increased longevity.* – Leningrad: Science, 1988. – 239 p. (in Russian)]

7. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control // Science. – 1981. – V. 213. – P. 220-222.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. – 1996. – V.93. – P. 1043-1065.

### **Информация об авторах**

*Халепо Ольга Владиславовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halepo71@mail.ru

*Молотков Олег Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halepo71@mail.ru

*Корчигина Наталья Викторовна* – директор СОГБУ «Геронтологический центр «Вишенки». E-mail: gerocentr@mail.ru

*Папилова Эльнара Джейхуновна* – педагог-психолог СОГАУ «Точка опоры» Центр поддержки выпускников образовательных учреждений для детей сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. E-mail: elnarinni@mail.ru

*Гапонова Вера Николаевна* – медицинский психолог ЦПД ФКУЗ «МСЧ МВД России по Смоленской области». E-mail: verkagar@gmail.com

*Скобелева Полина Ивановна* – стажёр по должности старший психолог НМПО ОРЛС Межмуниципального отдела МВД «Починковский». E-mail: skobelevap@list.ru

*Василевич Наталья Дмитриевна* – педагог-психолог МБУ ДО «Центр развития детей и молодёжи». E-mail: Natali.7624@yandex.ru

УДК 612.821.6

## ПРИМЕНЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНОГО КОМПОЗИТА ЛИОПЛАСТ® (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

© Иващенко А.В., Яблоков А.Е., Целкович Л.С.

Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

### Резюме

**Цель.** Оценка эффективности применения препарата ЛИОПЛАСТ® в нейрохирургической практике.

**Методика.** При описании оптической плотности изучаемых тканей оценку результатов лечения проводили в мягкотканном окне в диапазоне значений от 50 до 230 НУ. Эти показатели нами принимались за хрящевую ткань. Твёрдотканый компонент позвонков изучался в костном окне в диапазоне от 250 до 1500 НУ. Денситометрические показатели костной ткани L4-L5 позвонков сравнивались спустя 10 сут. после операции и через 10 мес. наблюдения с целью выявления изменений. Анализ оптической плотности межпозвонкового диска, расположенного в интересующей области, проводился в период с 10 сут. до 10 мес. на предмет выявления его регенерации.

**Результаты.** По истечении 10 сут. после операции в сагиттальной плоскости с шагом в 0,2 мм получали КТ снимки L4-L5 позвонков и межпозвонкового диска, содержащего исследуемый препарат. Оценивали шкалу Хаунсфилда позвонков, контактирующих с оперированным межпозвонковым диском, межпозвонковый диск, содержащий ЛИОПЛАСТ® и интактные ткани этого диска

**Заключение.** Проведённое исследование подтвердило будущую перспективу применения препарата ЛИОПЛАСТ® при направленной тканевой регенерации в реконструктивных операциях на позвоночном столбе.

**Ключевые слова:** симптом Ласега, ЛитАр, шкалу Хаунсфилда, цитоактивные материалы, ЛИОПЛАСТ®

## APPLICATION OF LIOPLAST® NANOSIZED COMPOSITE (CLINICAL CASE)

Ivashchenko A.V., Yablokov A.E., Tselkovich L.S.

Samara State Medical University, 89, Chapayevskaja St., 443099, Samara, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effectiveness of the drug LIOPLAST® in neurosurgical practice.

**Methods.** In the description of the optical density of the studied tissues the evaluation of the treatment results was conducted in Magadana window in the range from 50 to 230 HU. These indices were taken for the cartilage tissue. The solid-tissue component of the vertebrae was studied in the bone window in the range from 250 to 1500 HU. Densitometric parameters of bone tissue L4-L5 vertebrae were compared 10 days after surgery and 10 months of follow-up to identify changes. Analysis of the optical density of the intervertebral disc, located in the area of interest, was carried out in the period from 10 days to 10 months to identify its regeneration.

**Results.** 10 days following surgery in the sagittal plane with a step of 0.2 mm, CT images of L4-L5 vertebrae and intervertebral disc containing the studied drug were obtained. The scale Of Hounsfield vertebrae in contact with the operated intervertebral disc, intervertebral disc containing LIOPLAST® and intact tissues of this disc were evaluated.

**Conclusion.** The study confirmed the future prospects of using the drug LIOPLAST® in directed tissue regeneration in reconstructive operations on the spinal column.

**Keywords:** symptom Lasaga, Litar, scale of Hounsfield, reoactive materials, LIOPLAST®

## Введение

Создание и внедрение в клиническую практику пластических материалов с заданными свойствами остается актуальной проблемой. В настоящее время в клинической практике применяются различные синтетические материалы [5] на основе гидроксиапатита. Их техническая эволюция шла от материалов, представляющих собой биоинертную плотноспеченную керамику («Остеограф D», «Дурапатит») [6], к биодеградирующим материалам («Остеограф LD») [3] и композитным материалам из гидроксиапатита и коллагена («Колапан», «Колапол»). При этом неорганический и органический компоненты материала остаются индивидуальными веществами, химически несвязанными между собой. Процесс биодеградации материала ЛИОПЛАСТ® происходит последовательно, пролонгированно и упорядоченно как во времени, так и в пространстве. При этом динамическое смещение зон биодеградации от периферии к центру имплантата сопровождается миграцией остеогенных клеток-предшественников, трансформацией их в активные остеобласты и завершается формированием нативной ткани [2]. Биоматериал «Аллоплант» характеризуется высоким содержанием хондроитинсульфата и представляет собой биологическую ткань из висцеральной фасции. Материал ЛИОПЛАСТ®, и биоматериал «Аллоплант» инициирует формирование в зоне имплантации полноценного микрососудистого русла и интактных тканей [1].

В связи с вышесказанным можно констатировать факт, что полимерные композитные цитоактивные материалы, запускающие регенеративные механизмы восстановления собственных клеток в различных анатомических областях, имеет высокий потенциал.

Цель исследования – провести сравнительный анализ рентгенологической плотности диска L4-L5 поясничных позвонков для выявления биодеградации препарата ЛИОПЛАСТ® и восстановления хрящевой ткани.

## Методика

При описании оптической плотности изучаемых тканей оценку результатов лечения проводили в мягкотканном окне в диапазоне значений от 50 до 230 HU. Эти показатели нами принимались за хрящевую ткань. Твёрдотканый компонент позвонков изучался в костном окне в диапазоне от 250 до 1500 HU. Денситометрические показатели костной ткани L4-L5 позвонков сравнивались спустя 10 сут. после операции и через 10 мес. наблюдения с целью выявления изменений. Анализ оптической плотности межпозвонкового диска, расположенного в интересующей области, проводился в период с 10 сут. до 10 мес. на предмет выявления его регенерации.

Описание рентгенологических характеристик изучаемых тканей проходил в программной среде Watech Pax-Duo 3D. Данные DICOM получали с применением мультиспирального компьютерного томографа Somatom Emotion (производитель Siemens), шестнадцатисрезной конфигурации при рентгеновской нагрузке 7 мЗв.

На конкретном клиническом примере приводим результаты лечения. Пациент К., 32 года, 14.02.2018 г. поступил в многопрофильную клинику медицинского университета «Реавиз» (г. Самара) с жалобами на боли в пояснице с иррадиацией вдоль левой ноги. В неврологическом статусе определялись гиперстезия по наружной поверхности левых бедра и голени, симптом Ласега слева 40 град. По DICOM данным определялась секвестрированная грыжа диска L4-L5 позвонков с выступанием в просвет позвоночного канала до 8 мм 15.02.2018 г. проведена эндоскопическая авторская операция – видеомикродискэктомия L4-L5 позвонков с удалением секвестров диска. С целью восполнения ткани хряща в образовавшуюся полость диска введено 1,0 гр. препарата ЛИОПЛАСТ®, пропитанного водорастворимым контрастным препаратом Omnipaque® (подобранным в соответствие с возрастом и массой тела пациента) вместе с 0,5 гр. антибиотика (цефамезин). Послеоперационный период протекал без осложнений, послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Отмечался регресс боли и неврологических нарушений. Выписан из стационара на 3 сут. лечения.

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациент К. осмотрен после операции на 10 сут. На момент обращения жалоб не предъявляет, ходит свободно, щадит поясницу, болей в ноге не отмечает. Выявлено восстановление неврологических нарушений, симптом Ласега слева 70 град.

По истечении 10 сут. после операции в сагиттальной плоскости с шагом в 0,2 мм получали КТ снимки L4-L5 позвонков и межпозвонкового диска, содержащего исследуемый препарат. Оценивали шкалу Хаунсфилда позвонков, контактирующих с оперированным межпозвонковым диском, межпозвонковый диск, содержащий ЛИОПЛАСТ® и интактные ткани этого диска (рис. 1).

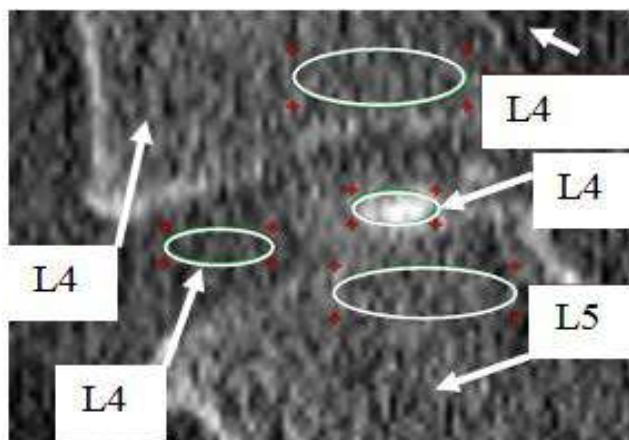


Рис. 1. Рентгенологическая плотность тканей в проекции L4-L5 позвонков. Пациент К. 32 года (10 сут. наблюдения)

Пиковое значение оптической плотности позвонков на 10 сут. исследования составила: L4=543,3НУ; L5=678,3НУ. Анализ рентгенологических данных указывают на то, что исследуемая костная ткань соответствует D3 типу костной ткани по С. Mish, и является здоровой костной тканью. Значения оптической плотности участка межсуставного диска содержащего препарат ЛИОПЛАСТ® составила 908,3НУ, что соответствует твердотканному компоненту, и может расцениваться как оссифицированная ткань. Участок хряща не содержащий изучаемого препарата имеет рентгеновскую плотность 109,7НУ, данный показатель соответствует здоровому межпозвоночному хрящу.

На 10 мес. исследования была получена серия КТ снимков в сагиттальной плоскости исследуемой области (рис. 2).

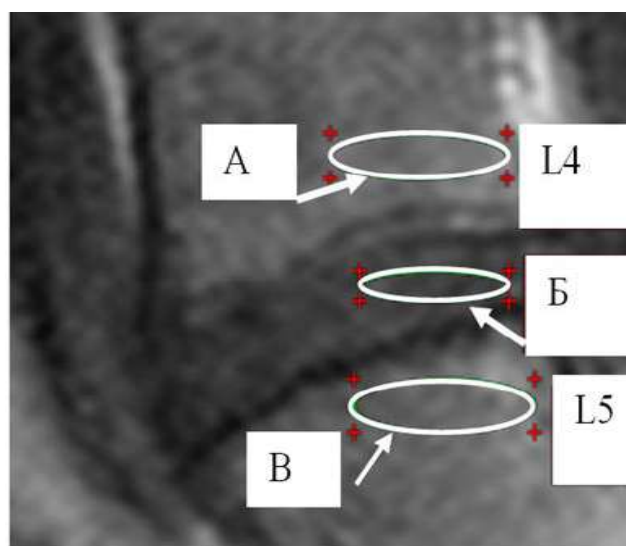


Рис. 2. Рентгенологическая плотность тканей в проекции L4-L5 позвонков. Пациент К., 32 года (10 мес. наблюдения). А – показатель плотности костной ткани позвонка L4; Б – показатель плотности костной ткани межсуставного диска между позвонками L3 и L4; В – показатель плотности костной ткани позвонка L5

Пациент К., 32 года осмотрен после операции через 10 мес. Жалоб нет, ходит свободно. Сохраняется легкая гиперестезия в левой голени и стопе. Симптом Ласега слева 80 град. Работает по своей специальности.

По 3D рентгеновской модели патологических изменений костной ткани в области контакта с препаратом ЛИОПЛАСТ® на протяжении 10 мес. не отмечено. Пиковое значение оптической плотности позвонков составила: L4=267,8НУ (рис 2-А); L5=263НУ (рис 2-В). Результаты измерений указывают на то, что исследуемая костная ткань соответствует D4 типу костной ткани по С. Mish [4]. Значения оптической плотности межпозвоночного диска составили 145,5НУ (рис 2-Б), что соответствует мягкотканому компоненту, а именно здоровой хрящевой ткани. Анализ рентгенологической картины также позволяет констатировать факт отсутствия кровеносных сосудов в исследуемом хряще. Изучаемая хрящевая ткань отличается высокой оптической плотностью.

Создание и внедрение в клиническую практику костно-пластических материалов с заданными свойствами – отсутствием токсичности и иммуногенности, а также возможностью полной биодеградации остается чрезвычайно актуальной проблемой [7]. Ситуация осложняется тем, что данных о механизмах посттравматической регенерации костной ткани нижней и верхней челюсти крайне недостаточно, имеющаяся в литературе информация противоречива и субъективна. В настоящее время в клинической стоматологии применяются различные синтетические материалы [8, 9] на основе гидроксиапатита. Их техническая эволюция шла от материалов, представляющих собой биоинертную плотноспеченную керамику («Интерпор», «ПермаРидж», «Остеограф D», «Дурапатит»), к биодеградирующим материалам («Остеограф LD») [10] и композитным материалам из гидроксиапатита и коллагена («Колапан», «Колапол») [11]. Наиболее изученными и перспективными являются «ЛитАр» и «ЛИОПЛАСТ». Материал «ЛитАр» получен путем диффузии ионов кальция  $Ca^{2+}$  в коллагеновую матрицу из коллагеновой губки [12]. При этом неорганический и органический компоненты материала остаются индивидуальными веществами, химически несвязанными между собой. Процесс биодеградации материала «ЛитАр» происходит последовательно, пролонгировано и упорядочено как во времени, так и в пространстве. При этом динамическое смещение зон биодеградации от периферии к центру имплантата сопровождается миграцией остеогенных клеток-предшественников, трансформацией их в активные остеобласты и завершается формированием нативной костной ткани [13]. Биоматериал «ЛИОПЛАСТ» характеризуется высоким содержанием хондроитинсульфата и представляет собой биологическую ткань из висцеральной фасции. Считается, что материал в зоне дефекта замещается рыхлым регенератом, содержащим различные факторы роста и другие факторы регенерации. И материал «ЛитАр», и биоматериал «ЛИОПЛАСТ» инициирует формирование в зоне имплантации полноценного микрососудистого русла – важнейшего компонента регенерации, источника её трофического обеспечения [14].

## Заключение

Проведённое исследование подтвердило будущую перспективу применения препарата ЛИОПЛАСТ® при направленной тканевой регенерации в реконструктивных операциях на позвоночном столбе. Применение этого препарата по истечении 10 мес. исследования не оказало патологического воздействия на костную ткань позвоночного столба и позволило констатировать полное восстановление хрящевой ткани межпозвоночного диска L4-L5.

## Выводы

1. На 10-е сут. после введения препарата ЛитАр® костная ткань позвонков L4-L5 соответствовала D3 типу костной ткани и составляла 611,7НУ. Участок межпозвоночного диска, содержащий изучаемый препарат, имел оптическую плотность 908,3НУ. Область интактного диска 109,7НУ.
2. После применения препарата ЛИОПЛАСТ® на 10 мес. исследования твердотканый компонент позвонков L4-L5 соответствовал D4 типу костной ткани и составлял 265,4НУ. Рентгенологическая плотность ткани изучаемых позвонков соответствовала здоровой костной ткани. Данные плотности межпозвоночного диска составляли 145,5НУ и соответствовали здоровой хрящевой ткани.

## Литература (references)

1. Аккерман К.Л. Барьерные мембраны, улучшающие прогноз регенерации кости // Новое в стоматологии. – 2004. – №2. – С. 62-64. [Akkerman K.L. *Novoe v stomatologii*. New in stomatology. – 2004. – N2. – P. 62-64.

- (in Russian)]
2. Арутюнов С.Д. Исследование остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств новой резорбируемой мембраны для направленной регенерации костной ткани в эксперименте *in vivo* // *Стоматология*. – 2007. – №2. – С. 1-9. [Arutyunov S.D. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2007. – N2. – P. 1-9. (in Russian)]
  3. Архипов А.В. Стоматологическая реабилитация пациентов с применением дентальных имплантатов в эстетически значимой зоне // *Стоматология*. – 2013. – №1. – С. 63-65. [Arhipov A.V. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2013. – №1. – P. 63-65. (in Russian)]
  4. Бондаренко А.Н., Скорикова Л.А., Напольников Л.В. и др. посттравматической аутореплантации зубов // Патент на изобретение РФ №2217096. Опубликовано 28.10.2002. Бюллетень № 48 [Bondarenko A.N., Skorikova L.A., Napol'nikov L.V. i dr. *Sposob posttravmaticheskoy autoreplantacii zubov*. Method of posttraumatic dental replantation // Patent of Russian Federation N2217096. Publication 28.10.2002. Bulletin N48 (in Russian)]
  5. Варшавский А.И. Структурная организация микроциркуляторного русла периодонта // *Стоматология*. – 1981. – №3. – С. 7-9. [Varshavskij A.I. *Stomatologiya*. Stomatology – 1981. – №3. – P. 7-9. (in Russian)]
  6. Воробьев Ю.И. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности гидроксиапатита с коллагеном при лечении пародонтита и радикулярных кист // *Стоматология*. – 1995. – С. 35-37. [Vorob'ev YU.I. *Stomatologiya*. Stomatology. – 1995. – С. 35-37. (in Russian)]
  7. Гизатуллин Р.А. Средства для оптимизации остеогенеза в стоматологии: область применения, актуальность проблемы и перспективы разработок и внедрения новых препаратов // *Стоматология*. – 2000. – №4 – С. 48-58. [Gizatullin R.A. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2000. – N4 – P. 48-58. (in Russian)]
  8. Григорьян А.С. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования // *Стоматология*. – 2000. – №4. – С. 4-8. [Grigor'yan A.S. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2000. – N4. – P. 4-8. (in Russian)]
  9. Григорьян А.С. Различные формы гидроксиапатита. Клинико-функциональная диагностика и комплексное лечение // *Стоматология*. – 2009. – №2. – С. 24-28. [Grigor'yan A.S. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2009. – №2. – P. 24-28. (In Russian)]
  10. Максудов М.М. Развитие учения о трансплантации зубов и зубных зачатков // *Стоматология*. – 1970. – №5. – С. 91-96. [Maksudov M.M. *Stomatologiya*. Stomatology. – 1970. – №5. – P. 91-96. (in Russian)]
  11. Тынчеров Р.Р. Значение минеральной плотности кости при использовании временных имплантатов // *Проблемы современной науки и образования*. – 2016. – №4(46). – С. 175-178. [Tyncherov R.R. *Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya*. Problems of modern science and education. – 2016. – N4(46). – P. 175-178. (in Russian)]
  12. Чернов А.В. Исследование особенностей интеграции различных биоматериалов в мягких и костной тканях организма // *Гений ортопедии*. – 2012. – №1. – С. 97-101. [Chernov A.V. *Genij ortopedii*. Genius orthopedics. – 2012. – N1. – P. 97-101. (in Russian)]
  13. Чернов А.В. Исследование различных биоматериалов в мягких и костной тканях организма // *Гений ортопедии*. – 2017. – №3. – С. 17-25. [Chernov A.V. *Genij ortopedii*. Genius orthopedics. – 2017. – N3. – P. 17-25. (in Russian)]
  14. Yukuя R.A. Six month evaluation of Calcitite (Hydroxyapatite Ceramic) in periodontal Osseous defects // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* – 1986. – V.6. – P. 35-46.

### Информация об авторах

*Иващенко Александр Валериевич* – доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivachencoaveg@rambler.ru

*Яблоков Алексей Евгеньевич* – клинический ординатор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: s1131149@yandex.ru

*Целкович Людмила Савельевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivachencoaveg@rambler.ru

УДК 617-089.844

## ГАНГРЕНА ФУРНЬЕ НА ФОНЕ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Борисов А.А., Романов И.Н., Шахов А.В., Леонтьев А.Е., Павленко И.В.

ГБУ НО Городская клиническая больница №30, Россия, 603157, Нижний Новгород, ул. Берёзовская, 85а

### Резюме

**Цель.** Показать новые возможности комплексного лечения пациента с гангреной Фурнье.

**Методика.** В статье описано хирургическое лечение пациента с гангреной Фурнье с использованием метода повторных хирургических обработок гнойных очагов (ХОГО) и радикальным удалением всех нежизнеспособных тканей в гнойно-некротическую фазу заболевания. После перехода раневого процесса в стадию регенерации для закрытия образовавшихся дефектов мягких тканей использовались способы дозированной лигатурной дерматензии в сочетании со свободной аутодермопластикой.

**Результаты.** Молниеносное развитие гнойно-некротического процесса на фоне урологической патологии у данного пациента потребовало незамедлительного оперативного вмешательства. Однако после первой хирургической обработки гнойного очага состояние пациента стремительно ухудшалось, что потребовало лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с неоднократными повторными ХОГО. После проведенного комплексного лечения, успешного пластического закрытия всех раневых дефектов пациент выписан с зажившими раневыми дефектами, с сохраненной мочевыделительной функцией через собственную уретру.

**Заключение.** Предикторами развития гангрены Фурнье считаются нарушение гигиенических принципов обработки половых органов и органов промежности, местная травматизация кожных покровов, способствующая проникновению микробных агентов в глубже лежащие слои, патологические процессы в мочевыводящих путях. Основополагающими постулатами, которых необходимо придерживаться в случае развития такого грозного заболевания как гангрена Фурнье, по данным литературы и собственных клинических наблюдений являются: как можно более ранняя диагностика первых симптомов заболевания, незамедлительная и в высокой степени «агрессивная» хирургическая тактика в очаге патологически измененных тканей, адекватная инфузионная терапия с массивной антибактериальной поддержкой.

**Ключевые слова:** гангрена Фурнье, некротический фасциит промежности, пластическое закрытие ран

## FOURNIER'S GANGRENE ON THE BACKGROUND OF UROLOGICAL PATHOLOGY IN A PATIENT OF OLD AGE (CLINICAL CASE)

Borisov A.A., Romanov I.N., Shakhov A.V., Leontyev A.E., Pavlenko I.V.

City Clinical Hospital N30, 85a, Berezovskaja St., 603157, Nizhnj Novgorod, Russia

### Abstract

**Objective.** To show the new possibilities of complex treatment of a patient with Fournier's gangrene.

**Methods.** The article describes the surgical treatment of a patient with Fournier's gangrene using the method of repeated surgical treatments of purulent foci (STPF) and radical removal of all non-viable tissues in the purulent-necrotic phase of the disease. After the transition of the wound process to the stage of regeneration, methods of dosed ligature dermatensia in combination with split-skin grafting were used to close the formed soft tissue defects.

**Results.** The fulminant development of a purulent-necrotic process on the background of a urological pathology in this patient required immediate surgical intervention. However, after the first surgical treatment of the suppurative focus, the patient's condition rapidly deteriorated, which required treatment in the intensive care unit and intensive care with repeated repeated STPF. After a comprehensive



treatment, successful plastic closure of all wound defects, the patient was discharged with healed wound defects, with preserved urinary function through his own urethra.

**Conclusion.** The predictors of the development of Fournier gangrene are considered to be a violation of the hygienic principles of the treatment of the genital organs and organs of the perineum, local trauma of the skin, contributing to the penetration of microbial agents into the deeper layers, pathological processes in the urinary tract. The fundamental tenets that must be adhered to in the event of such a formidable disease as Fournier's gangrene, according to the literature and our own clinical observations are: early diagnosis of the first symptoms of the disease, immediate and highly aggressive surgical tactics in the source of pathologically altered tissues, adequate infusion therapy with massive antibacterial support.

*Keywords:* Fournier's gangrene, perineal necrotic fasciitis, plastic wound closure

## Введение

Гангрена Фурнье – одна из форм некротического фасциита с преимущественной локализацией в области промежности. Это относительно редкая патология, общая заболеваемость среди мужчин составляет 1,6/100000, а среди мужчин в возрасте от 50 до 79 лет – 3,3/100000 [10]. В основе патогенеза заболевания лежит инфекционный процесс, сопровождающийся тромбозом мелких подкожных сосудов и приводящий к некрозу кожи. Такая нозологическая форма была впервые упомянута Baurienne в 1764 г., однако подробное описание нескольких случаев дал французский венеролог Жан-Альфред Фурнье в 1883 г. Интересен патоморфоз болезни – если Фурнье описывал гангрену неясной этиологии промежности и половых органов у молодых мужчин, то в настоящее время отмечается увеличение возраста пациентов, стертое начало и молниеносное течение болезни, частое вовлечение брюшной стенки в инфекционный процесс.

Наиболее распространенными входными воротами для возбудителя инфекции считаются: местная травма, патологические процессы в мочевыводящих путях или перианальной области. Со стороны мочеполового тракта наиболее частой причиной гангрены Фурнье являются уретральные стриктуры и трансуретральные инструментальные манипуляции, операции на половом члене, мошонке или промежности; флебит дорсальной вены полового члена; периуретральное или перианальное воспаление, камни в уретре; рак мочевого пузыря, проникающий в уретру; и трансректальная биопсия простаты.

Хирургическими заболеваниями, течение которых может осложниться гангреной Фурнье являются: острый перфоративный аппендицит, перфорация дивертикула, карцинома сигмовидной кишки и прямой кишки, внутренний геморрой, парапроктиты [7]. Однако на фоне тенденции повышения возраста больных, в литературе все чаще стали появляться описания случаев гангрены Фурнье у относительно молодых людей, например, после пирсинга гениталий, уже не является казуистикой развитие гангрены Фурнье в результате мастурбации или человеческого укуса полового члена. Несмотря на достижения современной медицины, уровень летальности при гангреной Фурнье остается достаточно высоким – при размахе данных от 4 до 80% наиболее часто этот показатель лежит в интервале 20-40% [8]. Наиболее распространенными причинами смерти являются сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность и полиорганная недостаточность [4].

Цель исследования – показать современные возможности комплексного лечения пациента с гангреной Фурнье.

## Методика

В статье описано хирургическое лечение пациента с гангреной Фурнье с использованием метода повторных хирургических обработок гнойных очагов и радикальным удалением всех нежизнеспособных тканей в гнойно-некротическую фазу заболевания. После перехода раневого процесса в стадию регенерации для закрытия образовавшихся дефектов мягких тканей использовались способы дозированной лигатурной дерматензии в сочетании со свободной аутодермопластикой.

### Описание клинического случая

Приводим клинический случай гангрены Фурнье на фоне урологической патологии у пациента старческого возраста. Пациент Ю., 79 лет поступил в урологическое отделение ГKB № 30 09.12.18. с диагнозом «Острая задержка мочеиспускания. Состояние после трансуретральной резекции простаты и шейки мочевого пузыря по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Сопутствующие заболевания: ХИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН ПА (ФК II по NYHA). Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степени, риск 3. Из анамнеза выяснено, что в домашних условиях пациент неконтролируемо пользовался подгузниками для взрослых. Локальный статус при поступлении в стационар: отмечается невыраженный отек с участками гиперемии кожи мошонки и полового члена, мацерация в области мошонки. Пациенту запланировано выполнение разгрузки нижних мочевых путей в виде эпицистостомии под ультразвуковым контролем. Однако 10.12.18 появились жалобы на чувство распирания, боли в области мошонки. Визуально отмечено появление участка цианоза в области мошонки, быстрое нарастание отека мошонки, появление цианотических пятен на половом члене (рис. 1).



Рис. 1. Клиническая картина молниеносного развития гангрены Фурнье

Пациент в экстренном порядке взят в операционную. Первым этапом решено выполнить эпицистостомию. После манипуляции эвакуировано 400 мл мочи с неприятным запахом. В полость мочевого пузыря установлен катетер Пеццера. После этого в области мошонки произведен разрез кожи длиной около 12 см. На разрезе определяется отек подкожной клетчатки, отечная жидкость темно-серого цвета. При ревизии глубоких пространств мошонки и паховых каналов обнаружено поступление гноя сероватого цвета с неприятным запахом. Выполнен забор раневого отделяемого для микробиологического исследования. При дальнейшей ревизии образовавшихся раневых полостей визуализированы множественные участки некрозов подкожно-жировой клетчатки и оболочек яичек. Все нежизнеспособные ткани удалены. В паховых областях дополнительно выполнены разрезы, отмечено наличие в тканях экссудата серого цвета с неприятным запахом, некрозы фасций и подкожной клетчатки. В надлобковой области кожные покровы приняли синюшный оттенок, в связи с чем принято решение произвести поперечный разрез, соединяющий нижние края доступов в паховых областях. Из предпузырного клетчаточного пространства обильно выделяется экссудат серого цвета, в ране заметны некрозы творожистой консистенции. К тому же, выявлены некротические изменения тканей вокруг кавернозных тел полового члена. Произведена дополнительная некрэктомия, все гнойные очаги санированы перекисью водорода, рыхло тампонируются салфетками, пропитанными мазью на водорастворимой основе.

В послеоперационном периоде больной получал интенсивную терапию в условиях ОРИТ. Отмечалась тромбоцитопения ( $84 \times 10^9$ ), метаболический ацидоз ( $BE - 14,6$ ,  $pH$  крови  $- 7,28$ ). Эмпирическая антибактериальная терапия включала комбинацию препаратов широкого спектра действия: цефтриаксон, амоксициллин, метрогил. Несмотря на интенсивное лечение, 12.12.18 отмечено появление новых участков цианоза кожи передней брюшной стенки. Пациент взят в операционную для повторной хирургической обработки гнойных очагов. Выполнено удаление некротически измененных кожных покровов передней брюшной стенки, подкожно-жировой клетчатки, участок прямой мышцы живота. На следующий день отмечено нарастание лейкоцитоза ( $26,1 \times 10^9$ ), лимфопении (9%), сохранение ацидоза ( $BE - 13,2$ ,  $pH - 7,33$ ), признаки почечной недостаточности (мочевина крови  $43$  ммоль/л). При осмотре ран обнаружено обильное гнойное отделяемое с неприятным запахом. В срочном порядке произведена очередная хирургическая обработка гнойных очагов. После санации раны и некрэктомии выявлено поступление экссудата из подкожной клетчатки в боковых областях живота. Выполнено расширение раны справа, некрэктомия и контрапертурный разрез в правой поясничной области для эвакуации раневого отделяемого. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние пациента оставалось тяжелым. В анализах крови на фоне лейкоцитоза ( $19,5 \times 10^9$ ) отмечены следующие изменения: повышение амилазы до  $282$  ЕД/л, мочевины до  $28,6$  ммоль/л, креатинина до  $226$  мкмоль/л, снижение гемоглобина до  $63$  г/л, что по критериям Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) свидетельствовало о развитии сепсиса [9].

14.12.18 по результат микробиологического исследования в раневом отделяемом обнаружена миксткультура, состоящая из аэробных (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Klebsiella pneumoniae*) и анаэробных микроорганизмов *Peptoniphilus sharei*. Антибактериальные препараты заменены на карбапенемы (меропенем  $1,0$  каждые  $8$  ч.) согласно с чувствительностью микрофлоры.

Учитывая общее тяжёлое состояние, возраст больного, распространенность гнойно-некротического процесса, в результате которого образовался дефицит тканей в области мошонки, некротические изменения в ткани яичек, высокий риск распространения инфекции по семенным канатикам, 18.12.2019 на повторной хирургической обработке ран выполнена орхэктомия (рис. 2).



Рис. 2. Внешний вид ран после нескольких этапов хирургической обработки

После выполнения всех оперативных вмешательств у пациента появилась положительная динамика – уменьшение количества гнойного раневого отделяемого, нормализация температуры тела и лабораторных показателей крови. По мере очищения раневых поверхностей от нежизнеспособных тканей и появления грануляций в качестве метода пластического закрытия обширных раневых дефектов использовали лигатурную дермотензию, которая позволила сократить площадь ран на 90%. Дефекты покровных тканей тела и спинки полового члена укрыли свободными кожными трансплантатами, площадь приживления которых составила 55%. Оставшиеся «мозаичные» раневые дефекты зажили путем активной краевой эпителизации. Срок стационарного лечения пациента составил 62 сут. При осмотре через 1 мес. после выписки из стационара – полная эпителизация ран (рис. 3).



Рис. 3. Внешний вид ран после выполнения пластического этапа лечения пациента

### Обсуждение клинического случая

Одним из ранних симптомов гангрены Фурнье является гиперемия кожи с последующим быстро нарастающим отеком тканей. Отек мошонки, лихорадка и боль являются наиболее типичными симптомами гангрены Фурнье, и все же в некоторых случаях (до 40%) своевременно распознать болезнь не удастся [6]. Причиной возникновения гангрены Фурнье у данного пациента послужил неадекватный туалет мошонки и промежности на фоне хронической урологической патологии в домашних условиях. Плохая гигиена и местная травма предрасполагают к развитию этой патологии, поскольку бактерии получают доступ к более глубоким тканям. По данным литературы из очага поражения выделяют как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, а также строго анаэробные бактерии. Эти возбудители, как правило, представляют нормальную микрофлору мочеполовой или аноректальной области, которая впоследствии сменяется мультирезистентными штаммами [5].

В литературе имеются данные о том, что патогенезу гангрены Фурнье способствует синергия между аэробными и анаэробными бактериями [2]. Эти бактерии секретируют токсины и ферменты, которые вызывают некроз тканей, образование тромбов в кровеносных сосудах и тяжелые сердечно-сосудистые нарушения. Следующая за этими процессами генерализованная воспалительная реакция макроорганизма может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Сроки стационарного лечения при этом заболевании, как правило, длительные и в среднем составляют 6-8 нед., а в некоторых источниках приводятся цифры, превышающие 73 сут.

Наиболее высокая летальность по данным литературы отмечена у пациентов с сепсисом, сахарным диабетом и поздней госпитализацией. По данным Meki C.S. et al. (2018) предикторами летального исхода при гангрене Фурнье являются: пожилой возраст, урогенитальный источник инфекции, вовлечение в процесс брюшной стенки, тяжелый сепсис и почечная дисфункция. Все эти факторы имели место в описанном клиническом случае, однако летального исхода удалось избежать. У пациента Ю. гангрена Фурнье была распознана на ранней стадии и проводилось агрессивное комплексное лечение. Следующий этап болезни, когда раневой процесс переходит в фазу регенерации, ставит перед хирургом не менее сложную задачу закрытия раневого дефекта. В данном случае для закрытия ран использовалась техника дозированной дермотензии, подробно изложенная в отечественной литературе [1, 3].

## Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что основой эффективного лечения гангрены Фурнье является: ранняя диагностика, адекватная инфузионная и антибактериальная терапия, нутритивная поддержка, и, что особенно важно, «агрессивное» хирургическое лечение, включающее повторные хирургические обработки.

## Литература (references)

1. Бесчастнов В.В., Орлинская Н.Ю., Кудыкин М.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения дозированной дермотензии в первую фазу раневого процесса // Новости хирургии. – 2012. Т.20, №2. – С. 55-59. [Beschastnov V.V., Orlinskaya N.Yu., Kudykin M.N. *Novosti khirurgii*. Surgery News. – 2012. – V.20, N2. – P. 55-59. (in Russian)]
2. Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Малахова Н.И., Московская А.Е., Клейментьев Е.В. Результаты микробиологического мониторинга возбудителей инфекции области хирургического вмешательства у больных с толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – Т.28, №4. – С. 61-69. [Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Malakhova N.I., Moskovskaya A.E., Kleymentyev E.V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki*. News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. – 2013. – V.28, N4. – P. 61-69. (in Russian)]
3. Измайлов С.Г., Бесчастнов В.В. Аппаратная техника ушивания ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2003. – №11. – С. 61-65. [Izmailov S.G., Beschastnov V.V. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. – 2003. – №11. – p. 61-65. (in Russian)]
4. Beyan C., Beyan E. Fournier Gangrene: Association of Mortality with the Complete Blood Count Parameters // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2019. – V.143, N2. – P. 443-444.
5. Bjurlin M.A., O'Grady T., Kim D.Y. et al. Causative pathogens, antibiotic sensitivity, resistance patterns, and severity in a contemporary series of Fournier's gangrene // Urology. – 2013. – V.81, N4. – P. 752-758.
6. Gadler T., Huey S., Hunt K. Recognizing Fournier's Gangrene in the Emergency Department // Advanced emergency nursing journal. – 2019. – V.41, N1. – P. 33-38.
7. Korkut M., İçöz G., Dayangaç M. et al. Outcome analysis in patients with Fournier's gangrene: report of 45 cases // Diseases of the Colon & Rectum. – 2003. – V.46, N5. – P. 649-652.
8. Kuo C.F., Wang W.S., Lee C.M. et al. Fournier's gangrene: ten-year experience in a medical center in northern Taiwan // Journal of Microbiology Immunology and Infection. – 2007. – V.40, N6. – P. 500-506.
9. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // The Journal of the American Medical Association. – 2016. – V.315, N8. – P. 801-810.
10. Sorensen M.D., Krieger J.N., Rivara F.P. et al. Fournier's gangrene: population based epidemiology and outcomes // The Journal of Urology. – 2009. – V.181, N5. – P. 2120-2126.

## Информация об авторах

*Борисов Александр Алексеевич* – врач-ординатор хирургического отделения ГБУ НО «Городская клиническая больница» №30, Нижний Новгород. E-mail: borisovaa@mail.ru

*Романов Иван Николаевич* – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ НО «Городская клиническая больница» №30, Нижний Новгород. E-mail: romanovin@mail.ru

*Шахов Александр Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ГБУ НО «Городская клиническая больница» №30, Нижний Новгород. E-mail: shahovav@mail.ru

*Леонтьев Андрей Евгеньевич* – кандидат медицинских наук, консультант хирургического отделения ГБУ НО «Городская клиническая больница» №30, г. Нижний Новгород. E-mail: leontjeff@mail.ru

*Павленко Илья Викторович* – врач-ординатор хирургического отделения ГБУ НО «Городская клиническая больница» №30, Нижний Новгород. E-mail: ilyapavlenko@bk.ru

УДК 616.379-008.64:616.314

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Кулешова Е.В.<sup>1</sup>, Хомякова Е.В.<sup>2</sup>, Богута Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Краснознаменская ЦРБ, Россия, 238730, Калининградская обл., Краснознаменск, ул. Калининградская, 3

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Оценка состояния твердых тканей зубов и пародонта у пациентов с сахарным диабетом. Оценка связи стоматологического здоровья пациентов с сахарным диабетом с такими параметрами, как длительность диабета, степень его компенсации, гигиенические привычки пациентов по уходу за полостью рта.

**Методика.** Проведен анализ данных, полученных при обследовании 48 пациентов с сахарным диабетом I и II типов. Обследование включало анкетирование и стоматологический осмотр. Анкетирование проводилось с использованием собственного опросника, содержащего вопросы касательно длительности сахарного диабета, контроля гликемии, пищевых пристрастий, гигиенического ухода за полостью рта. Для получения сведений о состоянии полости рта проводился опрос пациентов и стоматологическое обследование. Также учитывались сведения из амбулаторных карт пациентов.

**Результаты.** Анализ данных анкетирования пациентов с сахарным диабетом выявил следующее: 1) Неудовлетворительный контроль течения сахарного диабета у 69% пациентов, «обычный» уровень глюкозы натощак капиллярной крови при самоконтроле у этих пациентов составляет более 6,5 ммоль/л; 2) Недостаточная приверженность пациентов к гигиенической профилактике заболеваний зубов и слизистых оболочек полости рта; 3) Наличие связи состояния твердых тканей зубов с длительностью диабета, обычным для пациента уровнем гликемии и возрастом; 4) Частота встречаемости ксеростомии возрастает при «обычном» для пациента уровне гликемии выше 8 ммоль/л; 5) У пациентов с сахарным диабетом повышается частота развития гингивита и пародонтита в сравнении с пациентами, не страдающими от сахарного диабета.

**Заключение.** При стоматологическом осмотре у пациентов с сахарным диабетом определяется склонность к кариесу, хроническим заболеваниям слизистых оболочек и пародонта. Необходимо повышенное внимание к состоянию тканей зубов и пародонта у больных с сахарным диабетом. Следует принять во внимание необходимость проведения просветительных бесед по контролю течения сахарного диабета и уходу за полостью рта с данной категорией пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, уровень глюкозы натощак, кариес, ксеростомия, гингивит, пародонтит

## DENTAL HEALTH OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Kuleshova E.V.<sup>1</sup>, Khomyakova E.V.<sup>2</sup>, Boguta Yu.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Regional Hospital of Krasnoznamensk, 3, Kaliningradskaja St, 238730, Krasnoznamensk, Kaliningradskaja Reg., Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St, 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to evaluate hard dental tissues and periodontium condition of patients with diabetes; to evaluate the relation of dental health with the parameters of longevity of diabetes, its stage, hygienic habits and care of the oral cavity, food tastes etc.

**Methods.** Analysis of data obtained by examination of 48 patients with type I and types II diabetes was held. Examination included polls and dental examination. Polls were held with simple questions about diabetes duration, glycemia control, food tastes, hygienic care of oral cavity. Dental examination, which included visual inspection, probing, palpation and percussion, for obtaining data about the patients' oral cavity condition.

**Results.** Data analysis of questioning of the patients with diabetes revealed: 1) poor control of the course of diabetes in 69% of the patients, usual level of blood sugar of patients who controlled it themselves was above 6.5 mmol/l; 2) lack of patients' commitment to hygiene prevention of dental and oral mucosa diseases. 80% of patients brush teeth more seldom than it's necessary for keeping the health of oral

cavity, 96% of patients don't use additional means for oral cavity and dental care. 3) The existence of relation between the condition of dental hard tissues with diabetes duration, patients regular blood sugar level and their age; 4) the frequency of xerostomia grows with regular glycemia level above 8 mmol/l; 5) The frequency of gingivitis and periodontitis development grows in patients with diabetes.

**Conclusions.** A tendency to develop caries, mucosa and periodontium chronic diseases are determined by dental examination. High attention to dental and oral cavity condition is required among the patients with diabetes. The necessity of providing educative talks about the control of diabetes and oral cavity care for patients of this category should be considered.

*Keywords:* diabetes, fasting glucose level, caries, xerostomia, gingivitis, periodontal disease

## Введение

Сахарный диабет является одним из самых распространённых соматических заболеваний. Он оказывает негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем, усугубляет течение сопутствующей патологии, значительно снижает качество жизни пациентов. Часто из поля зрения лечащего врача выпадет факт влияния сахарного диабета и на развитие патологии зубочелюстной системы. Лица, страдающие диабетом, предрасположены к развитию таких стоматологических заболеваний, как гингивит, пародонтит, грибковые инфекции, нередко страдают от дискомфорта в полости рта при чистке зубов и приеме пищи [1, 4].

## Методика

Проведен анализ данных анкетирования и стоматологического осмотра 48 пациентов с сахарным диабетом I и II типов. Был разработан собственный краткий опросник, который пациенты заполняли непосредственно на приеме врача-терапевта участкового. Учитывались сведения о времени с момента установки диагноза диабета, среднем уровне глюкозы в крови натощак, приверженности пациентов к диете и контролю гликемии, а также к уходу за полостью рта (табл. 1).

Таблица 1. Опросник для пациентов с сахарным диабетом, использованный в исследовании

ФИО, дата рождения	
Сколько лет у вас сахарный диабет?	
Как часто вы контролируете уровень сахара в крови?	
Какой уровень сахара у вас «обычный»?	
Бывает ли у вас уровень сахара больше 11?	
Придерживаетесь ли вы диеты?	
Какие продукты вы ограничиваете в рационе?	
Как часто посещаете стоматолога?	
Посещаете ли вы стоматолога с профилактической целью?	
Оцените состояние ваших зубов по шкале от 1 до 5	
Возникают ли у вас неприятные ощущения в полости рта во время чистки зубов?	
Замечаете ли вы кровоточивость десен во время чистки зубов или во время приема пищи?	
Отмечаете ли вы подвижность зубов?	
Бывает ли у вас ощущение жжения в полости рта?	
Бывают ли у вас в полости рта различные высыпания (покраснения, язвочки)?	
Как часто вас беспокоит острая зубная боль?	
Что ее вызывает? Обведите подходящий ответ	1) Холодное 2) Горячее 3) Сладкое 4) Без причины
Бывают ли покраснение и опухание десен?	
Беспокоит ли вас неприятный запах изо рта?	
Бывают ли у вас ранки в уголках губ?	
Сколько раз в день вы чистите зубы?	
Используете ли вы зубную нить?	
Используете ли вы средства для ополаскивания полости рта?	

С каждым пациентом была проведена беседа о влиянии постоянно повышенного уровня глюкозы в крови на ткани и органы человека, в том числе и на состояние полости рта, а также о необходимости профилактического ухода за ней. Пациенты были направлены на консультацию врача-стоматолога. Стоматологическое обследование включало в себя визуальный осмотр, пальпацию, зондирование и перкуссию. Также у каждого пациента был определен индекс интенсивности поражения зубов кариесом (КПУ(з)) – сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного индивидуума).

Статистическая обработка данных проводилась на базе Microsoft Excel с помощью надстройки «Пакет анализа». Определялась корреляционная связь между признаками, а именно был подсчитан множественный коэффициент корреляции для индекса КПУ(з) и длительности диабета в годах, возраста, среднего значения уровня глюкозы натощак при самоконтроле в ммоль/л. Остальные расчеты проводились традиционными методами математической статистики.

## Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных пациентов составлял от 34 до 82 лет, среднее значение 61 год. Длительность заболевания от 1 года до 28 лет. 69% составляли пациенты с «обычным» уровнем глюкозы натощак капиллярной крови при самоконтроле более 6,5 ммоль/л, т.е. находящиеся в стадии декомпенсации и имеющие неадекватный контроль сахарного диабета [2]. И лишь 17% пациентов поддерживали уровень глюкозы в рамках 5,0-6,0 ммоль/л (табл. 2)

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от степени компенсации сахарного диабета

Параметр	Степень компенсации сахарного диабета		
	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови натощак, ммоль/л	5,0-6,0	6,1-6,5	>6,5
Количество человек	8	7	33
Доля от числа обследованных, %	16,67	14,58	68,75

81% пациентов контролируют уровень глюкозы натощак 1 раз в неделю и чаще, остальные – 1-2 раза в месяц и реже. Согласно данным анкетирования больше 2/3 пациентов соблюдают диету, предписанную врачом и включающую ограничение углеводов в составе мучного, фруктов, овощей и сладостей. Остальные пациенты указали, что ограничивают в рационе только сахар в напитках и/или мучное.

При неконтролируемом СД повышается циркуляция в крови маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, цитокины и др.), нарушается иммунный ответ и способность тканей к репарации. При сахарном диабете повышается восприимчивость зубов к кариесу, увеличивается вероятность потери зубов [3, 4]. Оценить данные явления позволяет индекс КПУ(з). (рис. 2).

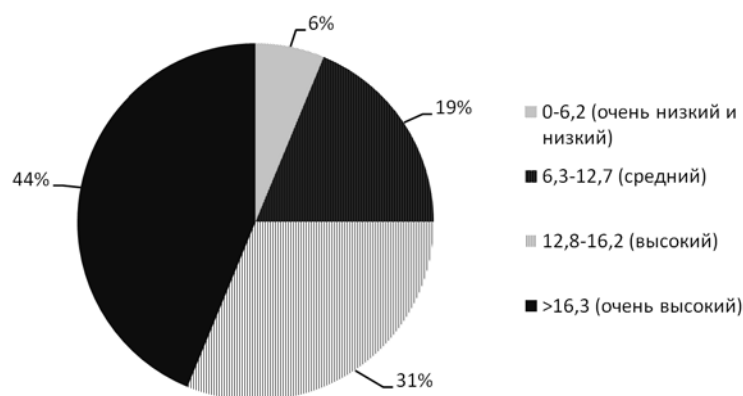


Рис. 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от индекса КПУ(з), %



В группе пациентов с высоким и очень высоким уровнями интенсивности кариеса зубов, т.е. индексом КПУ(з) 12,8 и более, была выявлена средняя положительная связь между КПУ(з) и длительностью диабета, обычным для пациента уровнем гликемии и возрастом. Множественный коэффициент корреляции в данном случае составил 0,65, причем наибольшее значение играет обычный уровень гликемии. Стоит отметить, что в данной группе пациентов вслед за уровнем гликемии значительное влияние на состояние зубов оказывает возраст, пожилые пациенты здесь составили 79%.

Для пациентов с сахарным диабетом достаточно характерным является поражение слизистых оболочек в виде ксеростомии, т.е. сухость в полости рта, вызванная подавлением функции слюнных желез. Она является одним из ранних признаков патологии полости рта при сахарном диабете. В проведенном исследовании было подтверждено, что у лиц, не контролируемых уровень гликемии, чаще возникают проблемы и со слизистой оболочкой. Явления ксеростомии в группе обследованных встречались с большей частотой при обычном уровне гликемии выше 8 ммоль/л.

Кроме того, большое внимание при осмотре уделялось и наличию воспалительных изменений. У пациентов с сахарным диабетом повышается частота развития гингивита и пародонтита до 51-98% [5].

В возрастной категории от 34 до 55 лет около 15% обследуемых предъявляли жалобы на кровоточивость десен и болезненные ощущения во время чистки зубов, при стоматологическом обследовании у данных лиц были выявлены признаки хронического генерализованного катарального гингивита (гиперемия, отек, колбообразное вздутие десневых сосочков). У лиц в возрасте 56 лет и старше при обследовании в 60% случаев определялись клинические признаки хронического генерализованного пародонтита (галитоз, наличие зубодесневых карманов и патологической подвижности). Степень тяжести данного процесса варьировалась от средней до тяжелой, когда глубина пародонтальных карманов была 4-6 мм и более, а патологическая подвижность доходила до 2 и 3 степеней тяжести (оценка патологической подвижности зубов по А.И. Евдокимову).

Нельзя не отметить тот факт, что около 80% всех обследуемых не уделяют достаточного количества времени чистке зубов, не используют дополнительные средства и предметы гигиены, такие как ополаскиватель для полости рта и флоссы.

## Заключение

Из факторов, способных оказать влияние на состояние зубов, пародонт, слизистые, модифицируемыми являются уровень глюкозы крови и степень контроля течения сахарного диабета, а также гигиенические привычки пациентов, приверженность к уходу за полостью рта. Выявленные плохой контроль сахарного диабета, низкая гигиеническая и профилактическая нацеленность пациентов оказывают негативное влияние на структуры ротовой полости, что не может не ухудшить качество жизни пациентов. На основании полученных данных можно сделать вывод о необходимости более тесного сотрудничества лечащего врача (терапевта, эндокринолога) и стоматолога и проведения среди пациентов просветительной работы, направленной на повышение их приверженности к лечению сахарного диабета, формирование здорового образа жизни, включающего также и профилактический уход за полостью рта.

## Литература (references)

1. Абдурахманов А.И., Абдурахманов Г.Г., Магомедов Г.Н. и др. Клинические проявления сахарного диабета в полости рта // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2014. – №4. – С. 49-52. [Abdurahmanov A.I., Abdurahmanov G.G., Magomedov G.N. i dr. *Izvestija Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki.* News of Dagestan State Pedagogical University. Natural and exact sciences. – 2014. – N4. – P. 49-52. (in Russian)]
2. Дедов И.И., Максимова М.А., Шестакова М.В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». – М.: Медиа сфера, 2003. – 88 с. [Dedov I.I., Maksimova M.A., Shestakova M.V. *Federal'naja celevaja*

- programma «Saharnyj diabet»*. Federal Target Program, “Diabetes mellitus”. – Moscow: Media Sphera, 2003. – 88 p. (in Russian)]
3. Иванов В.С. Заболевания пародонта. 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 296 с. [Ivanov V.S. *Zabolevanija parodonta. 3-e izd.* Periodontal disease. – Moscow: Medical news agency, 2001. – 296 p. (in Russian)]
  4. Маслак Е.Е., Наумова В.Н. Сахарный диабет и стоматологическое здоровье: проблемы диагностики и лечения пациентов стоматологических клиник // Практическая медицина. – 2013 – №4(72). – С. 10-14. [Maslak E.E., Naumova V.N. *Prakticheskaja medicina.* Practical medicine. – 2013. – N4(72). – P. 10-14. (in Russian)]
  5. Borgnakke W.S., Manz M.C., Taylor G.W. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature // *Compendium of continuing education in dentistry.* – 2004. – V.25, N3. – P. 179-184.

### Информация об авторах

Кулешова Екатерина Владимировна – врач-терапевт участковый ГБУЗ КО «Краснознаменская ЦРБ». E-mail: med.kuleshova@mail.ru

Хомякова Екатерина Владимировна – клинический ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: simmetria0@gmail.com

Богута Юлия Алексеевна – врач-стоматолог ГБУЗ КО «Краснознаменская ЦРБ». E-mail: med.kuleshova@mail.ru

УДК 616.314-089.23

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНИ-ВИНТОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОРТОДОНТА НА КАФЕДРЕ ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ С КУРСОМ ОРТОДОНТИИ

© Василевский С.А., Хроленко М.Ю.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Повышение эффективности ортодонтического лечения с использованием мини-винтов в качестве дополнительной опоры.

**Методика.** Были использованы винты Bio-Ray различных размеров, которые фиксировались в подскуловом гребне (зона IZC) на верхней челюсти, в области наружной косой линии (зона buccal shelf (BS)) на нижней челюсти и передней группы зубов.

**Результаты.** В ходе исследования было установлено, что у пациентов с мезиальной, дистальной окклюзией, с глубокой резцовой дизокклюзией зубных рядов использование ортоимплантов значительно повышает уровень и качество ортодонтического лечения, так как позволяет добиться более стабильных результатов.

**Заключение.** Сделан вывод о том, что мини-винты в качестве дополнительной опоры ускоряют процесс перемещения зубов, что значительно уменьшает срок ортодонтического лечения.

**Ключевые слова:** анкораж, мини-винты, мини-имплантаты, ортоимплантаты, ортодонтическая опора, ортодонтическое лечение, торк

## USE OF MINI-SCREWS IN THE PRACTICE OF ORTHODONTIST AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC DENTISTRY WITH A COURSE OF ORTHODONTICS

Vasilevsky S.A., Khrolenko M.Yu.

Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To improving the efficiency of orthodontic treatment using mini-screws as an additional support.

**Method.** In this work, bio-RAY screws of various sizes were used, which were fixed in the sublateral crest (izc zone) on the upper jaw, in the area of the outer oblique line (buccal shelf (BS) zone) on the lower jaw and the anterior group of teeth.

**Results.** The study found that in patients with mesial, distal occlusion, with deep incisor dentition disocclusion, the use of orthoimplants significantly increases the level and quality of orthodontic treatment, as it allows to achieve more stable results.

**Conclusion.** Mini-screws as an additional support accelerate the process of moving the teeth, which significantly reduces the period of orthodontic treatment.

**Keywords:** anchorage, mini-screws, mini-implants, orthoimplants, orthodontic support, orthodontic treatment, tork

## Введение

Не всегда стандартные методы лечения в ортодонтии могут быть эффективными, так как сила приложена через аппараты. Опора является одним из важнейших аспектов ортодонтического лечения, поэтому большинство аппаратов для перемещения зубов опираются на зубной ряд [3]. Современные методы лечения в ортодонтии не всегда подразумевают дистализацию нижних моляров, устранение в полном объеме вертикальной дизокклюзии. Создание же дополнительной опоры значительно помогает решить данную проблему. Поэтому одним из актуальных факторов

является использование мини-винтов (патент для использования в ортодонтической практике в Российской Федерации был получен несколько месяцев назад).

Именно от правильно выбранной для каждого конкретного случая опоры зависит успех ортодонтического лечения [2]. Часто при этом требуется «максимальная» опора. Это та опора, при использовании которой в процессе лечения за счет опорного зуба может быть закрыто до 25% образовавшегося пространства после удаления другого зуба [6]. Ее получают с помощью внеротовой аппаратуры. Однако взрослые и подростки нередко отказываются от использования данного вида аппаратуры из-за эстетики и дискомфорта, который они вызывают [2]. Реакционные силы неизбежно способны перемещать другие зубы, поэтому методы опоры на зубной ряд не всегда бывают эффективными и достаточными для достижения результатов, несмотря на различные способы её усиления с помощью внутри- и внеротовых приспособлений [4]. Мини-винты же в этом случае являются решением данной ситуации либо клинического примера. Следовательно, применение мини-винтов в качестве дополнительной опоры значительно повышает эффективность ортодонтической коррекции в процессе перемещения зубов и является актуальным вопросом в настоящее время.

На сегодняшний день существуют два вида винтов – титановые мини-винты и мини-винты из нержавеющей стали. Последние из них были применены в данной работе, так как они имеют патент на использование в нашей стране. Мини-имплантат состоит из трёх частей: тело с резьбой, шейки и головки и отверстие для лигирования, которое может быть круглым или прямоугольным (рис. 1).

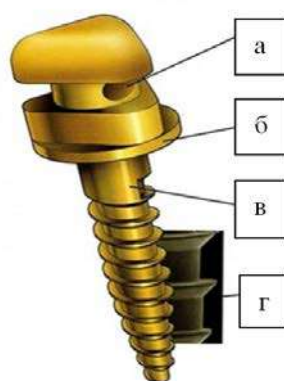


Рис. 1. Ортодонтический мини-винт Bio-Ray: а – отверстие для лигирования, б – специальные стопоры, в – трансмукозальные кольца, г – резьба

В последние несколько лет применяются два вида мини-винтов: самонарезающие и саморезущие. Для установки самонарезающего винта необходимо предварительное раскрытие слизистой и препарирование костной ткани в месте введения. Винт сам нарезает резьбу и обеспечивает стабильность [5]. Проведение таких манипуляций требует предварительной подготовки стерильности, квалифицированного хирурга-стоматолога, специального инструментария и соответствующего протокола, технического обеспечения (томограф и т.д.). Установка саморезущих винтов не требует описанной выше подготовки. Винтовая нарезка рассекает слизистую оболочку и кортикальный слой кости без формирования канала путем препарирования [1].

Целью исследования явилось повышение эффективности ортодонтического лечения с использованием мини-винтов в качестве дополнительной опоры.

## Методика

Проведено обследование и лечение 60 пациентов в возрасте от 18 до 43 лет. Все больные были разделены на 2 группы по 30 человек. 1-я группа пациентов лечилась по стандартному протоколу с использованием техники прямой дуги, а 2-я – с использованием ортоимплантов. Критериями контроля явились укорочение сроков ортодонтического лечения, более контролируемый торк на первых этапах лечения и стабильное корпусное перемещение зубов.

Были использованы винты Bio-Ray (размер 2×12, 1,5×8, 2×14), где 2 мм – это сечение, 12 мм, 8 мм, 14 мм – длина. Ортоимпланты 2×14 использовали в подскуловом гребне (зона IZC) на верхней челюсти (рис. 2-А). Винты 2×12 в области наружной косой линии (зона buccal shelf (BS)) на

нижней челюсти (рис. 2-Б) и винты 1,5×8 в зоне передней группы зубов для коррекции вертикальной плоскости и интрузии передней группы (рис. 2-В).

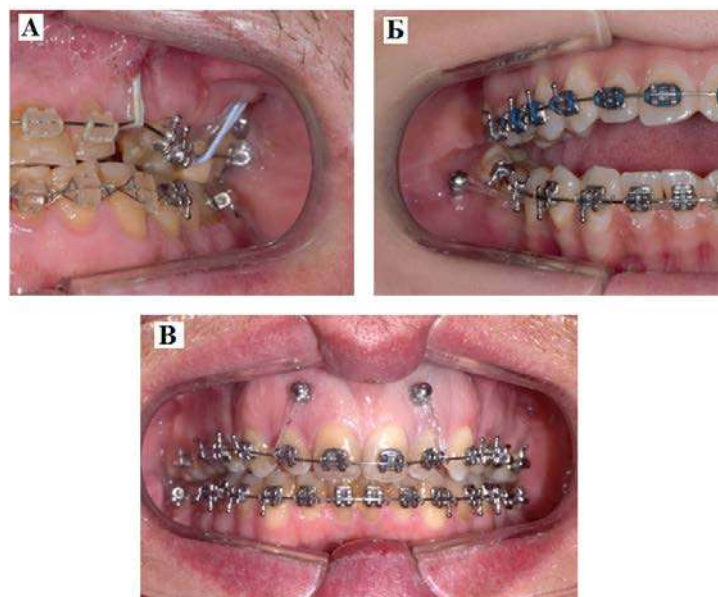


Рис. 2. Зубные ряды пациента на этапе ортодонтического лечения: А – в IZC винт 2×14 мм; Б – винт (BS) 2×12 мм; В – винт 2×8 мм

Установка мини-винта Bio-Ray выполнялась следующим образом: обработка операционного поля (кожа лица – 70% этиловым спиртом, слизистая оболочка рта – раствор антисептика); обезболивание места установки мини-винта (аппликационная и инфильтрационная анестезия); нанесение стерильным угловым зондом углубления в кортикальной пластинке в месте введения мини-винта; закручивание мини-винта Bio-Ray специальным ключом (отверткой).

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные показали, что у пациентов с мезиальной, дистальной окклюзией, с глубокой резцовой дизокклюзией зубных рядов использование ортоимплантов значительно повышает уровень и качество ортодонтического лечения, так как позволяет добиться более стабильных результатов в группе, где были использованы мини-винты. Сравнительный анализ средних параметров при ортодонтическом лечении в группах с данными общепринятой нормы достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) не выявлено. При этом уменьшается срок лечения (рис. 3). Сравнительный анализ эффективности применения межкорневых и внутрикостных ортоимплантов фирмы «Bio-Ray» показал наличие стабильности при всех клинических ситуациях.

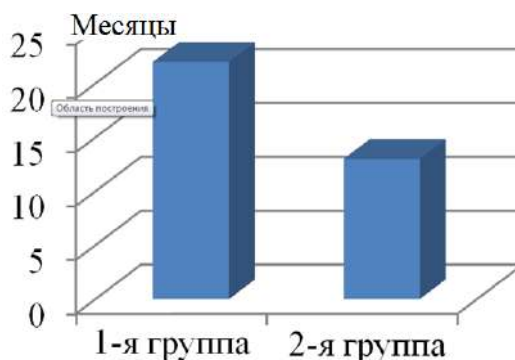


Рис. 3. Зависимость сроков ортодонтического лечения от его вида

На вертикальное положение и угол установки имплантата влияют два фактора: участок интерпроксимальной кости и граница приклепленной десны [6]. Идеальная область установки межкорневого имплантата должна обеспечивать не менее 0,5 мм костного края вокруг резьбы, что бывает в случае наличия достаточного интерпроксимального промежутка в наиболее апикальном участке благодаря конусовидной форме прилежащих корней зубов, что подтверждается нами данными КТ (компьютерная томограмма). Исключение из этого может быть случай, когда отсутствует моляр верхней челюсти и нижняя стенка (дно) синуса сместилась в окклюзионном направлении, создавая возможность установки имплантата только на уровне корня. Поэтому топография мягких тканей также имеет значение, поскольку определяет вертикальный диапазон участка, доступный для установки мини – имплантата через приклепленную десну. Такой выбор может быть ограниченным у пациентов с узкой высотой прикрепленной десны, когда мини-винт приходится устанавливать под углом (например, 20-30° на верхней челюсти и 10-20° на нижней челюсти), чтобы получить положение рабочей части на коронковом уровне. В то время, когда внутрикостная часть имплантата направляется между корнями зубов. Более того, вертикальная установка влияет на вектор усилия, так что апикальное расположение абатмента потенциально увеличивает угловой вектор тяги [6].

Сравнительная оценка эффективности применения у пациентов с вертикальной патологией прикуса реверсионной дуги и межкорневых имплантатов для коррекции окклюзионной плоскости в переднем сегменте показала преимущество последних. Решающим фактором при интрузии верхних зубов в переднем сегменте при использовании анкеража был вектор приложения силы, что немаловажно в данном направлении. При применении реверсионной дуги у пациентов этой же группы была потеря силы за счет компенсации самой дуги. Именно дозированная сила с помощью эластической цепочки при использовании анкеража позволяет пошагово и с контролем (изменение позиции брекета) дозировать силу. Поэтому временной интервал при коррекции окклюзионной плоскости в переднем отделе меньше, чем при использовании реверсионных дуг. Минивинты показали большое преимущество при коррекции торка в переднем отделе. При использовании дуг, изогнутых по плоскости была потеря инклинации в боковых сегментах (78%). Опционный направляющий шаблон эффективен в боковых сегментах, так как сложно проконтролировать визуальную установку с помощью мануальной отвертки, а также на участках с небольшим интерпроксимальным промежутком, требующим высокой степени точности при установке. Алгоритм использования данных винтов анкеража позволяет определить оптимальный диаметр и длину имплантата, учитывая общие параметры пациента.

Проблемы, связанные при перемещении зубов в боковых участках с помощью ортодонтической коррекции, создают риск мезиального наклона моляров. Биомеханические решения данной проблемы при проведении корпусного перемещения можно решить с помощью анкеража в области наружной косой линии на нижней челюсти (зона BS) (рис. 4-А) и в области подскулового гребня на верхней челюсти (зона IZC) (рис. 4-Б) [4]. Использование данного вида опоры значительно повышает диапазон перемещения зубов в боковых сегментах, что создает в свою очередь правильное расположение зубов в переднем отделе, что немаловажно, например, при скученности переднего отдела. Получаемая инклинация (торк) передней группы зубов более стабильна, так как границы наклона по отношению к окклюзионной плоскости укладываются в физиологические нормы концепции (философии) ортодонтического лечения.

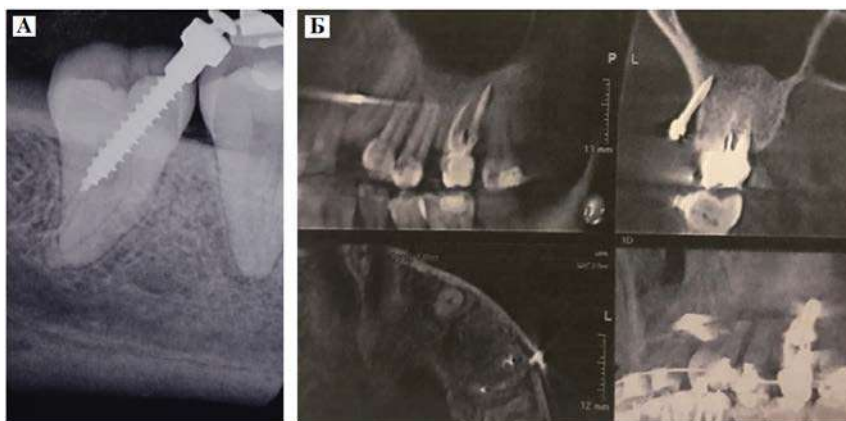


Рис. 6. Дентальный снимок, зона BS – А; компьютерная томограмма, зона IZC – Б

Таким образом, анкераж с помощью мини-имплантатов позволяет повысить качество и уменьшить сроки ортодонтического лечения пациентов как с дистальной окклюзией зубных рядов, так и с мезиальной, обеспечивая при этом перемещение в сагиттальном направлении боковых зубов как на верхней челюсти, так и нижней. Коррекция вертикальных аномалий с использованием мини-винтов значительно повышает контроль в вертикальной плоскости и стабильность перекрытия с физиологическим торком.

## Выводы

1. Применение мини-винтов в качестве дополнительной опоры ускоряет процесс перемещения зубов, дистализацию нижней и верхней челюсти (1 мм в 1 мес.), что значительно уменьшает срок ортодонтического лечения.
2. Мини-винты позволяют проводить как отдельные зубные перемещения для коррекции нескелетных аномалий окклюзии, как в частности аномалий I, II, III Класса (интрузия, экструзия, корпусное перемещение, усиление опоры), а также возможно их применение у детей с 12 лет.
3. Расширенные показания к применению мини-винтов говорят об эффективности их работы при лечении любой патологии зубов, зубных рядов и прикуса при необходимости стабильной опоры.

## Литература (references)

1. Гинали Н.В., Евневич Е.П., Василевский С.А. Техника прямой дуги в ортодонтии. – Смоленск: Мокеев, 2015. – 296 с. [Ginali N.V., Evnevich E.P., Vasilevskii S.A. *Tekhnika pryamoy dugi v ortodontii*. Technique of direct arc in orthodontics. – Smolensk: Mokeev, 2015. – 296 p. (in Russian)]
2. Равиндра Нанда. Биомеханика и эстетика в клинической ортодонтии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 388 с. [Ravindra Nanda. *Biomekhanika i estetika v klinicheskoy ortodontii*. Biomechanics and aesthetics in clinical orthodontics. – Moscow: Medpress-inform, 2009. – 388 p. (in Russian)]
3. Уильям Р. Проффит. Современная ортодонтия. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 560 с. [William R. Proffit. *Sovremennaya ortodontiya*. Modern orthodontics. – Moscow: Medpress-inform, 2017. – 560 p. (in Russian)]
4. Lee A.Y., Kim Y.H. Comparison of movement of the upper dentition according to anchor-age method: orthodontic mini-implant versus conventional anchorage // *ISRN Dent: Published online*. – 2011. – N1. – P. 3-7.
5. Ludwig B. Guide to cortical support in orthodontics // *Minivans T.I.T.A.N.* – 2007. – N3. – P. 14-18.
6. Chang C., Roberts W.E. *Orthodontics*. V.I., 2012. – 275 p.

## Информация об авторах

*Василевский Сергей Александрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vasilevskiisa@mail.ru](mailto:vasilevskiisa@mail.ru)

*Хроленко Мария Юрьевна* – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [KhrolenkoMariya@mail.ru](mailto:KhrolenkoMariya@mail.ru)

## ОБЗОРЫ

УДК 611.37.018.1:616.37-002

**МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАНКРЕАТИТ-ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА АЦИНАРНЫЕ И ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

© **Можейко Л.А.**

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80*

*Резюме*

**Цель.** Представить данные о механизмах влияния этанола и его метаболитов, солей желчных кислот на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы и их роли в патогенезе панкреатита.

**Методика.** Проанализированы литературные сведения отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

**Результаты.** Установлено, что панкреатит-провоцирующие факторы вызывают интраацинарные изменения через такие механизмы как окислительный и эндоплазматический стресс, дисфункцию лизосом и митохондрий, нарушение аутофагии, активацию транскрипционных ядерных факторов. Развивающиеся при этом структурно-функциональные нарушения, индуцируемые генерацией чрезмерных сигналов  $Ca^{2+}$ , способствуют преждевременной активации трипсиногена и гибели ацинарных клеток. Предполагается, что звездчатые клетки, трансформированные в миофибробластоподобный фенотип, с помощью паракринных механизмов усиливают влияние токсических агентов на ацинарные клетки. При хроническом течении панкреатита синтез ими избыточного количества фибриллярного коллагена может привести к фиброзу органа.

**Заключение.** Этанол и его метаболиты, желчные кислоты вызывают в ацинарных клетках такие изменения как устойчивый подъем цитозольного  $Ca^{2+}$ , дестабилизацию лизосом и зимогенных гранул, вакуолизацию цитоплазмы, деполяризацию митохондрий, снижение синтеза АТФ, которые инициируют преждевременную активацию трипсиногена, гибель ацинарных клеток и являются патогенетической основой панкреатита. Активированные панкреатические звездчатые клетки способствуют развитию некротического и воспалительного процессов.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, звездчатые клетки, ацинарные клетки, панкреатит

**MECHANISMS OF THE EFFECTS OF PANCREATITIS-INDUCING FACTORS ON PANCREATIC ACINAR AND STELLATE CELLS**

**Mozheiko L.A.**

*Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus*

*Abstract*

**Objective.** To present data on the mechanisms of influence of ethanol and its metabolites, bile acid salts on acinar and stellate cells of the pancreas and their role in the pathogenesis of pancreatitis.

**Methods.** The literature data by Russian and Foreign authors on the studied subject were analyzed.

**Results.** It was established that pancreatitis-inducing factors cause intraacinar changes through the mechanisms of oxidative and endoplasmic stress, lysosomal and mitochondrial dysfunction, autophagy disorder, activation of transcriptional nuclear factors. Developing at the same time structural and functional disorders induced by the generation of excessive signals of  $Ca^{2+}$ , contribute to the premature activation of trypsinogen and death of acinar cells. It is assumed that stellate cells transformed into myofibroblast-like phenotype enhance the effect of toxic agents on acinar cells by means of paracrine mechanisms. In chronic pancreatitis, their synthesis of excessive amounts of fibrillar collagen can lead to organ fibrosis.

**Conclusion.** Ethanol and its metabolites, bile acids cause changes in acinar cells such as a sustained elevation of cytosolic  $Ca^{2+}$ , destabilization of lysosomes and zymogenic granules, vacuolization of the



cytoplasm, depolarization of mitochondria, a decrease in ATP synthesis, which initiates the premature activation of trypsinogen, death of acinar cell and pathogen, pathogen, and underlie the pathogenesis of pancreatitis. Activated pancreatic stellate cells contribute to the development of necrotic and inflammatory processes.

*Keywords:* pancreas, stellate cells, acinar cells, pancreatitis

## Введение

Как известно, злоупотребление алкоголем и заболевания желчных путей являются главными причинами развития панкреатита [2, 20, 26]. Патологические механизмы, запущенные токсическими агентами на уровне ацинарных клеток, активированные ферменты которых приводят к самоперевариванию органа, полностью не выяснены и продолжают обсуждаться [19, 30].

В настоящее время большое значение в патогенезе панкреатита придается не только интраацинарным повреждениям, но и реакции периацинарной ткани, в частности звездчатых клеток. Несмотря на то, что область биологии панкреатических звездчатых клеток сравнительно молода, благодаря большому объему исследований в научных лабораториях всего мира, произведенных в течение двух десятилетий после их изолирования и культивирования [11], в ней достигнуты значительные успехи. К настоящему времени установлено, что в физиологических условиях панкреатические звездчатые клетки находятся в покое и регулируют обновление внеклеточного матрикса, что обеспечивает здоровую структурную организацию поджелудочной железы [3, 9].

Под влиянием различных активирующих факторов, покоящиеся панкреатические звездчатые клетки трансформируются в миофибробластоподобный фенотип с повышением пролиферативной, миграционной и секреторной способности. Особый интерес представляет информация о ключевой роли этих клеток в развитии стромальной реакции, приводящей к фиброзу при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы [4, 9]. Последние сообщения свидетельствуют о том, что панкреатические звездчатые клетки участвуют и в патогенезе острого панкреатита [17, 26].

Цель работы – обобщить и проанализировать литературные сведения о механизмах влияния этанола и его метаболитов, солей желчных кислот на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы и их роли в патогенезе панкреатита.

## Влияние панкреатит-провоцирующих факторов на ацинарные клетки

На экспериментальных моделях как острого алкогольного, так и билиарного панкреатита показано, что токсические факторы (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот, соли желчных кислот) оказывают повреждающее влияние на многие структуры ацинарных клеток [19, 35]. Их секреторный процесс нарушается. Задерживается экзоцитоз секреторных гранул через апикальную часть ацинарных клеток. Усиление синтеза пищеварительных ферментов зимогенных гранул и ферментов лизосом и дестабилизация их мембран увеличивает возможность контакта и слияния этих структур [33]. В результате слияния образуются конденсированные, или аутофагические вакуоли, содержащие смесь пищеварительных и лизосомальных ферментов. Дисфункция лизосом при остром панкреатите проявляется нарушением аутофагии. Результаты ряда экспериментальных исследований позволяют предположить, что происходит задержка созревания лизосомального фермента – катеписина L, участвующего в деградации трипсиногена и трипсина, вследствие чего нарушается баланс между ним и другим лизосомальным протеазным ферментом – катепсином B, который, наоборот, конвертирует трипсиноген в трипсин. В дальнейшем недостаточная деградация катепсином L и увеличенная конвертация катепсином B способствуют накоплению и преждевременной активации трипсина [27].

Механизм активации трипсина до конца не выяснен, но в последнее время большое значение в этом процессе придается изменению гомеостаза кальция, который в физиологических условиях является регулятором секреции поджелудочной железы, участвуя в качестве вторичного мессенджера в экзоцитозе пищеварительных ферментов. Известно, что медиатором веществ, стимулирующих секрецию ацинарных клеток, является инозитолтрифосфат ( $IP_3$ ). Рецепторы к нему недавно обнаружены не только на мембранах эндоплазматической сети, но и в зимогенных гранулах [37]. Предполагается, что токсичные метаболиты алкоголя и соли желчных кислот способствуют увеличению  $IP_3$  и выходу  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо в цитозоль [15]. При этом установлено угнетение АТФ-азы кальциевого насоса гладкой эндоплазматической сети (SERCA) и

плазматической мембраны (PMCA). Устойчивая перегрузка ионами кальция приводит к увеличению проницаемости кальциевых митохондриальных каналов, деполяризации митохондрий и нарушению продукции АТФ [14, 17]. Результаты совместного исследования ученых ряда стран, выполненного на нескольких моделях панкреатита у мышей, в том числе с комбинированным введением этанола и пальмитолеиновой кислоты, а также на изолированных клетках мышей и человека, подтвердили важную роль увеличения проницаемости мембран митохондрий и снижения продукции АТФ в развитии панкреатита [22, 30]. Перегрузка цитозоля ионами кальция без достаточного уровня АТФ вызывает порочный круг, при котором низкая способность транспортной АТФ-азы нарушает кальциевый гомеостаз, поддерживая дальнейшее повреждение митохондрий. Таким образом, избыточные сигналы  $Ca^{2+}$ , вызываемые токсическим воздействием метаболитов этанола и солей желчных кислот, могут привести с одной стороны к преждевременной активации трипсина, а с другой – к коллапсу электрохимического потенциала митохондриальных мембран и деэнергизации ацинарных клеток, что в финальной стадии заканчивается их некрозом [14].

Эти процессы тесно взаимосвязаны с развитием окислительного стресса, индуцируемого в ацинарных клетках панкреатит-провоцирующими факторами. Окислительный стресс играет важнейшую роль в гибели ацинарных клеток, которая может происходить двумя путями – через некроз или апоптоз [18, 19]. Причиной негативных последствий окислительного стресса являются свободные радикалы. Они окисляют и изменяют химическую природу липидов, белков, нуклеиновых кислот и вызывают дисфункцию митохондрий. Усиленная генерация активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов способствует истощению внутриклеточных антиоксидантных систем. Дисфункция митохондрий из-за потери электрохимического потенциала в результате перегрузки ионами кальция, снижение макроэргов, дестабилизация и разрушение мембран органелл и клеточной мембраны лежат в основе некротической смерти ацинарных клеток [19].

Триггером процесса апоптоза ацинарных клеток является изменение проницаемости мембран митохондрий, опосредованное каспазами из семейства цистеиновых протеаз, которые последовательно активируются при освобождении митохондриального белка цитохрома С и некоторых других факторов в цитозоль [18, 19]. В итоге происходит конденсация ядра и образование мембранных структур с клеточным содержимым, поглощаемым клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. В отличие от некроза, целостность клеточной мембраны при этом сохраняется, поэтому воспаление минимально. Апоптоз рассматривается как менее серьезная форма клеточного повреждения. Установлена прямая корреляция между тяжестью панкреатита и распространенностью некроза и обратная – с апоптозом [27]. Соотношение некроза и апоптоза ацинарных клеток при различных моделях экспериментального панкреатита варьирует. Механизмы, определяющие путь клеточной гибели, изучены недостаточно.

В запущенный механизм патогенеза панкреатита вовлекается и ядро. На нескольких моделях экспериментального панкреатита, вызванного, например, таурохолатом или перевязкой общего желчного протока, продемонстрировано перемещение ядерного фактора карпа В (NF- $\kappa$ B) в ядра [32]. Он индуцирует в ядре транскрипцию нескольких генов-мишеней с дальнейшей внутриклеточной транскрипцией хемокинов и провоспалительных цитокинов. Перемещение ядерного фактора не всегда совпадает с активацией трипсиногена, поэтому высказано предположение, что это неспецифическая реакция на различные воздействия: окислительный стресс, активацию трипсиногена, протоковую гипертензию и др. [32, 35]. Компоненты некротизируемых клеток и высвобождаемые из них провоспалительные цитокины индуцируют развитие иммунного ответа и повреждение других клеток, вовлекая в патогенез панкреатита воспалительный путь. В том числе они активируют панкреатические звездчатые клетки, которые впоследствии способны сами секретировать цитокины, хемокины, ростовые факторы и другие, поддерживающие воспаление, вещества [28, 29]. Результаты недавних масштабных исследований панкреатических звездчатых клеток при остром экспериментальном панкреатите позволили сделать предположение об их активном участии в развитии заболевания [12, 17].

### **Влияние панкреатит-провоцирующих факторов на звездчатые клетки**

В здоровой поджелудочной железе панкреатические звездчатые клетки составляют 4-7% от количества всех клеточных элементов. Они описаны как удлиненные, периацинарно расположенные клетки, с тонкими отростками, плотно прилежащими к базальной поверхности ацинарных клеток [3, 9]. Панкреатические звездчатые клетки идентифицированы гистохимическими и иммуногистохимическими методами благодаря наличию в цитоплазме витамин А-содержащих липидных капель и экспрессии глиального фибриллярного кислого белка [11]. В физиологических условиях эти клетки секреторируют белки экстрацеллюлярного матрикса –

коллаген и др., а также ферменты, их разрушающие – матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Регулируя баланс между ними, звездчатые клетки поддерживают нормальную архитектуру ткани поджелудочной железы [9].

Экспериментально доказано, что при воздействии токсических агентов, в том числе этанола и его метаболитов, солей желчных кислот панкреатические звездчатые клетки способны переходить из покоящегося в активное состояние, превращаясь в миофибробластоподобный тип. Наиболее вероятно, что на ранней стадии повреждения органа активация происходит непрямым (паракринным) путем под влиянием различных факторов, продуцируемых ацинарными клетками и/или клетками воспаления. Это прежде всего активные формы кислорода, которые образуются в ацинарных клетках в результате вызываемого окислительного стресса, а также цитокины и факторы роста [38]. Установлено, что при воспалении эндотелиальные клетки экспрессируют токсический белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), стимулирующий приток моноцитов из крови [28]. Ацинарные клетки и образующиеся из моноцитов макрофаги являются основными продуцентами цитокинов [38]. Имеются экспериментальные доказательства повышения экспрессии таких провоспалительных цитокинов как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкинов 1 и 6 (IL1, IL6), а также профибротических цитокинов (или ростовых факторов) известных как активаторы панкреатических звездчатых клеток – трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) и тромбоцитпроизводного фактора роста (PDGF). Интересно, что однажды активированные звездчатые клетки способны сами секретировать провоспалительные цитокины и ростовые факторы, активируясь аутокринным путем, и таким образом поддерживать воспалительный процесс [28, 29]. Предполагается также прямое воздействие этанола на панкреатических звездчатых клеток, при котором ацетальдегид вызывает развитие окислительного стресса и генерацию свободных радикалов кислорода, участвующих в собственной активации этих клеток [23].

#### **Участие звездчатых клеток в патогенезе острого и хронического панкреатита**

Несмотря на отсутствие экспериментального подтверждения непосредственного участия звездчатых клеток в гибели ацинарных клеток при остром панкреатите, получены косвенные доказательства этого предположения. Острый панкреатит вызывали инфузией солей желчных кислот – натрий таурохолата и 3-сульфат таурохолиевой кислоты (TLC), и изучали их эффекты *ex vivo* и *in vitro* на ацинарные и звездчатые клетки. Выяснено, что желчные кислоты поступают в эти клетки с помощью  $\text{Na}^+$ -зависимых белков– переносчиков (NTCP2) и  $\text{Na}^+$ -зависимого анионного переносчика (SOAT) [12,25].  $\text{Na}^+$ -независимые механизмы в переносе желчных кислот играют меньшую роль. В ацинарных клетках обнаружена особенно высокая экспрессия SOAT, который способен транспортировать сульфат– конъюгированные желчные кислоты, такие как TLCs. Это объясняет высокую чувствительность ацинарных клеток именно к этой желчной кислоте. Было показано, что панкреатические звездчатые клетки мышей, в противоположность ацинарным клеткам, хорошо экспрессируют NTCP и более чувствительны к воздействию натрий холата и натрий таурохолата, чем к TLCs [12]. Соли желчных кислот, поступив в ацинарные и звездчатые клетки через  $\text{JP}_3$  рецепторы, активируют освобождение в цитозоль запасов внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [13].

В отличие от ацинарных клеток, получающих функциональную холинергическую иннервацию, вызывающую сигналы  $\text{Ca}^{2+}$ , необходимые для регуляции секреции поджелудочной железы, с помощью главных физиологических агентов – ацетилхолина и холецистокинина [31], иннервация ПЗК парасимпатическими нервами не обнаружена. Несмотря на близкое расположение ацинарных и звездчатых клеток, непосредственных контактов между ними выявить не удалось. Отсутствие прямых соединений между ацинарными и звездчатыми клетками не позволяет распространению сигналов  $\text{Ca}^{2+}$ , специфически генерируемых ацинарными клетками, на звездчатые клетки, и наоборот. Установлено, что  $\text{Ca}^{2+}$  сигналы в панкреатических звездчатых клетках вызываются провоспалительным медиатором брадикинином, который не имеет прямого влияния на ацинарные клетки [17]. Экспрессия брадикининового рецептора показана в звездчатых клетках как в парафиновых срезах панкреатической ткани мышей, так и в культуре панкреатических звездчатых клеток человека [12]. Это отличие звездчатых клеток от ацинарных предлагается использовать в качестве физиологического маркера звездчатых клеток при ответе на брадикинин. Продемонстрировано, что брадикинин не только индуцирует кальциевые сигналы последних, делая их чувствительными к TLC-S, но и увеличивает продукцию NO [12]. Усиливается некроз как звездчатых, так и соседних ацинарных клеток. Показано, что степень некроза ацинарных клеток поджелудочной железы крыс как в моделях острого билиарного панкреатита, так и алкогольного заметно уменьшается фармакологическим угнетением брадикининового рецептора  $\text{B}_2$  [16,21].

Предложена следующая схема вовлечения панкреатических звездчатых клеток в патогенез острых панкреатитов, которые могут быть вызваны определенными желчными кислотами (например, TLC- S) или комбинацией жирных кислот и этанола [17]. Поступив в ацинарные клетки, эти агенты генерируют чрезмерные сигналы  $Ca^{2+}$ , вызывая деполяризацию митохондрий и уменьшая продукцию АТФ. Перегрузка  $Ca^{2+}$  инициирует внутриклеточную активацию трипсина и может закончиться некрозом ацинарных клеток. Некроз хотя бы части секреторных клеток приводит к освобождению активированных протеаз, включая трипсин и калликреин, в интерстициальную жидкость. Калликреин катализирует формирование из брадикининогена брадикинина, который генерирует чрезмерные сигналы  $Ca^{2+}$  в панкреатических звездчатых клетках. Кальциевые сигналы активируют  $Ca^{2+}$ -чувствительный фермент синтазу оксида азота, посредством чего способствуют генерации NO и диффузному распространению его на соседние ацинарные клетки [24]. Это вызывает некротический процесс и дополнительное освобождение протеаз, стимулирующих панкреатические звездчатые клетки, образуя порочный круг [12, 17]. Таким образом, согласно приведенной схеме, панкреатические звездчатые клетки через паракринные механизмы могут усиливать эффекты токсических агентов и некроз ацинарных клеток.

Генерация свободных радикалов кислорода, активация ядерных транскрипционных факторов и активация панкреатических звездчатых клеток рассматриваются ключевыми посредниками не только в случае раннего повреждения ацинарных клеток, но также системного воспалительного ответа. Они во многом определяют дальнейшее развитие заболевания и степень тяжести его течения. Тяжелый острый панкреатит может инициировать развитие хронического панкреатита. Участие панкреатических звездчатых клеток в патогенезе хронического панкреатита подтверждено достаточным количеством доказательств [5, 7, 10]. Установлено, что по мере прогрессирования хронического панкреатита трансформированные в активированный миофибробластоподобный фенотип звездчатые клетки синтезируют избыточное количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса (в основном фибриллярного коллагена I и III типа, фибронектина), депонирующегося в железе. Нормальный баланс между продукцией и деградацией экстрацеллюлярного матрикса нарушается, что приводит к развитию панкреатического фиброза [7]. Потере баланса может способствовать активация рецептора, стимулирующего синтез коллагена – протеазоактивированного рецептора 2 (PAR-2); уменьшение продукции ММП или увеличение секреции их ингибиторов; индукция провоспалительных молекул – циклоксигеназы 2 (ЦОГ-2) или другие факторы [8, 34]. Воспаление, поддерживаемое паракринными или аутокринными триггерами (продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины и ростовые факторы), сопровождается постоянным активированием звездчатых клеток и непрерывным прогрессированием фиброза [28, 29]. Полагают, что степень выраженности склеротических изменений и возможность рецидива находятся в прямой зависимости от длительности протекания процессов перекисного окисления липидов и повышения концентрации этих веществ [6].

Результаты участия звездчатых клеток в развитии панкреатического фиброза, полученные при моделировании хронического алкогольного или билиарного панкреатита в эксперименте, нашли подтверждение в клинических и патоморфологических исследованиях больных хроническим панкреатитом [1, 7]. Причем отмечается, что количество панкреатических звездчатых клеток прямо коррелирует с тяжестью фиброза. Рассматривается возможность применения в клинике средств, угнетающих накопление фибриллярного коллагена или продукцию провоспалительных цитокинов и факторов роста на ранних стадиях развития панкреатита и показавших в эксперименте на животных терапевтический эффект [5, 36].

## Заключение

Таким образом анализ литературных сведений показал, что через различные внутриклеточные механизмы панкреатит-провоцирующие факторы (этанол и его метаболиты, желчные кислоты) вызывают в ацинарных клетках развитие гистопатологических изменений, выражающихся в устойчивом подъеме цитозольного  $Ca^{2+}$ , дестабилизации лизосом и зимогенных гранул, вакуолизации цитоплазмы, деполяризации митохондрий и снижении синтеза АТФ, которые способствуют преждевременной активации трипсиногена и последующей гибели клеток. Предполагается, что при остром панкреатите активированные панкреатические звездчатые клетки с помощью паракринных механизмов усиливают влияние токсических агентов на ацинарные клетки, способствуют развитию некротического и воспалительного процессов. При хроническом течении заболевания синтез звездчатыми клетками избыточного количества компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в основном фибриллярного коллагена, может привести к фиброзу поджелудочной железы.

**Литература (references)**

1. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Владимирская Т.Е. и др. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т.33, №2. – С. 10-20. [Vorobei A.V., Shuleiko A.Ch., Vladimirskaya T.E. et al. *Ukrainskii zhurnal khirurgii*. Ukrainian journal of surgery. – 2017. – V.33, N2. – P. 10-20 (in Russian)]
2. Лысенко М.В., Девятков А.С., Урсов С.В. Острый панкреатит – М.: «Литтерра», 2010. – С. 165. [Lyisenko M.V., Devyatov A.S., Ursov S.V. *Ostryiy pankreatit*. Acute pancreatitis. – Moscow: Litterra, 2010. – 165 p. (in Russian)]
3. Можейко Л.А. Панкреатические звездчатые клетки: структура и функция. Часть 1. Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток в физиологических условиях // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т.2. – №1. – С. 21-25. [Mozheyko, L.A. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology – 2018. – V.2, N1. – P. 21-25. (in Russian)]
4. Можейко, Л.А. Роль панкреатических звездчатых клеток в прогрессировании рака поджелудочной железы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.16, №2. – С. 125-131. [Mozheyko, L.A. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2018. – V.16, N2. – P. 125-131. (in Russian)]
5. Ничитайло М.Е., Кравченко Д.А., Медвецкий Е.Б. и др. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита // Морфология. – 2012. – Т.6, №2. – С. 34-41. [Nichitailo M.E., Kravchenko D.A., Medvetskii E.B. et al. *Morfologiya*. Morphology. – 2012. – V.6, N2. – P. 34-41 (in Russian)]
6. Ревтович М.Ю., Леонович С.И. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы // Медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 14-16. [Revtovich M.Yu., Leonovich S.I. *Meditsinskii zhurnal*. Medical Journal. – 2006. – N4. – P. 14-16 (in Russian)]
7. Туманский В.А., Коваленко И.С. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена // Патология. – 2013. – Т.27, №1. – С. 27-30. [Tumanskii V.A., Kovalenko I.S. *Patologiya*. Pathology. – 2013. – V.27, N1. – P. 27-30 (in Russian)]
8. Aoki H., Ohnishi H., Hama K. et al. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines // American Journal of Cell Physiology – 2007. – V.292, N1. – P. 259-268.
9. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer // Current Opinion in Gastroenterology. – 2015. – V.31, N5. – P. 416-423.
10. Apte M., Pirola J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – V.15, N10. – P. 2711-2722.
11. Bachem M.G., Schneider E., Groß H., et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology. – 1998. – V.115, N2. – P. 421-432.
12. Ferdek P.E. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake // Journal of Physiology – 2016. – V.594, N21. – P. 6147-6164.
13. Gerasimenko J.V., Floweredew S.E., Voronina S.G., et al. Bile acids induce Ca<sup>2+</sup> release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – V.281, N52. – P. 40154-63.
14. Gerasimenko J.V., Gerasimenko O.V., Petersen O.H. The role of Ca<sup>2+</sup> in the pathophysiology of pancreatitis // Journal of Physiology. – 2014. – V.592, N2. – P. 269-280.
15. Gerasimenko J.V., Lur G., Sherwood M.W. et al. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca<sup>2+</sup> release via acid store IP3 receptors // Proceeding of the National Academy of Sciences USA. – 2009. – V.106. – P. 10758-10763.
16. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Gerasimenko O.V., Petersen O.H. Ca<sup>2+</sup> signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca<sup>2+</sup> channel blockade // Journal of Physiology. – 2016. – V.594. – P. 281-293.
17. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Peng S., et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology // Journal of Physiology. – 2018. – P. 1-16.
18. Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer // Pancreatology. – 2004. – V.4, N6. – P. 567-586.
19. Gukovsky I., Pandol J.S., Gukovskaya A.S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – V.15, N10. – P. 2699-2710.
20. Gullo L., Migliori M., Olah A. et al. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality // Pancreas. – 2002. – V.24. – P. 223-227.

21. Hirata M, Hayashi I, Yoshimura K. et al. Blockade of bradykinin B2 receptor suppresses acute pancreatitis induced by obstruction of the pancreaticobiliary duct in rats // *British Journal of Pharmacology*. – 2002. – V.135. – P. 29-36.
22. Huang W., Booth D.M., Cane M.C. et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca<sup>2+</sup>-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis // *Gut*. – 2014. – V.63. – P. 1313-1324.
23. Hu R., Wang Y.-L., Edderkaoui M. et al. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells // *Pancreatology*. – 2007. – V.7, N4. – P. 332-340.
24. Jakubowska M.A., Ferdek P.E., Gerasimenko O.V. et al. Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation // *Open Biology Journal*. – 2016. – V.6. – P. 1601-1649.
25. Kim J.Y., Kim K.H., Lee J.A. et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca<sup>2+</sup>-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells // *Gastroenterology*. – 2002. – V.122, N7. – P. 1941-1953.
26. Lankish P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis // *Lancet*. – 2015. – V.386. – P. 85-96.
27. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis // *Journal of Clinical Investigation*. – 2009. – V.119. – P. 3340-3355.
28. Marra F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis // *Gut*. – 2005. – V.54, N12. – P. 1679-1681.
29. Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut*. – 2002. – V.50, N4. – P. 535-541.
30. Mukherjee R., Mareninova O. A., Odinkova I. V. et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevent acute pancreatitis by protecting production of ATP // *Gut*. – 2016. – V.65. – P.1333-1346.
31. Petersen O.H., Tepikin A.V. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells // *Annual Review of Physiology*. – 2008. – V.70. – P. 273-299.
32. Rakonczay Z. The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis // *Gut*. – 2008. – V.57, N2. – P. 259-267.
33. Sherwood M.W., Prior I.A., Voronina S.G. et al. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells // *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*. – 2007. – V.104. – P. 5674-5679.
34. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // *Journal of Gastroenterology*. – 2008. – V.43, N11. – P. 823-832.
35. Singh P., Garg P.K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2016. – V.35, N3. – P. 153-166.
36. Talukdar R., Tandon R.K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – V.23, N1. – P. 34-41.
37. Voronina S. G., Barrow S. L., Simpson A. W. M. et al. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells // *Gastroenterology*. – 2010. – V.138. – P. 1976-1987.
38. Wilson J.S., Apte M.V. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis // *Pancreas*. – 2003. – V.27, N4. – P. 311-315.

### Информация об авторе

*Можейко Лариса Андреевна* – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru

УДК 616.61-02:616.379-008.64

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА – КАК ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Турсунов Р.А.<sup>1,2</sup>, Шарипов Ш.З.<sup>1</sup>, Бандаев И.С.<sup>1</sup>, Алиев С.П.<sup>1</sup>, Махрамов З.Х.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Таджикский НИИ профилактической медицины», Таджикистан 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение «Таджикский национальный университет», медицинский факультет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

### Резюме

**Цель.** На основе анализа научной литературы изучить эпидемиологию и бремя сахарного диабета в контексте вопросов хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

**Методика.** В обзоре литературы были использованы результаты современных исследований по сахарному диабету.

**Результаты.** Получены убедительные доказательства растущего бремени ХНИЗ, одним из наиболее важных аспектов, которого является тенденция роста сахарного диабета, особенно в развивающихся странах. Данный тренд требует слаженной междисциплинарной помощи при осложнениях и сопутствующих заболеваниях, в дополнение к адекватной образовательной и психологической поддержке.

**Заключение.** Необходимы срочные действия, и первым шагом должен быть пропаганда первичной профилактики диабета путем изменения образа жизни, повышения информированности населения и медицинских работников. Программы профилактики диабета могут быть оправданы как экономическими, так и гуманитарными соображениями. На уровне первичной профилактики такие программы могут быть связаны с другими программами профилактики НИЗ, которые также направлены на решение проблем, связанных с образом жизни.

**Ключевые слова:** хронические неинфекционные заболевания, сахарный диабет, первичная профилактика, образ жизни, психологическая поддержка

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS AS AN IMPORTANT ASPECT OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

Tursunov R.A.<sup>1,2</sup>, Sharipov Sh. Z.<sup>1</sup>, Bandayev I.S.<sup>1</sup>, Aliyev S.P.<sup>1</sup>, Makhrarov Z.H.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine", 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup>State educational institution "Tajik National University", Medical Faculty, 17, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>3</sup>North-West I.I. Mechnikov State Medical University, 41, Kirochnaya St., 191015, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to, examine the epidemiology and burden of diabetes based on an analysis of the scientific literature in the context of chronic non-communicable diseases (NCD).

**Methods.** For the literature review the results of modern research on diabetes were used.

**Results.** Convincing evidence was obtained of the growing burden of NCD, one of the most important aspects of which is the growing tendency of diabetes, especially in developing countries. This trend requires well-coordinated interdisciplinary assistance for complications and associated diseases, in addition to adequate educational and psychological support.

**Conclusions.** Urgent action is needed, and the first step should be to promote primary prevention of diabetes by changing lifestyles, raising public awareness and health care workers. Diabetes prevention programs can be justified by both economic and humanitarian considerations. At the primary prevention level, such programs may be associated with other NCD prevention programs that also address lifestyle problems.

*Keywords:* chronic non-communicable diseases, diabetes mellitus, primary prevention, lifestyle, psychological support

## **Введение**

Несмотря на значительные терапевтические достижения в лечении хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), распространенность и смертность остается высокой. Одним из наиболее важных приоритетов современного здравоохранения и актуальных аспектов ХНИЗ является сахарный диабет. Сахарный диабет по своей распространенности и влиянию на состояние здоровья населения сегодня приобрел угрожающие масштабы. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом встречается в 10 раз чаще, чем в популяции [1, 17, 30].

За последние 3 десятилетия во всем мире число людей с сахарным диабетом увеличилось в 4 раза, и по-прежнему, является одной из десяти основных причин смертности. В настоящее время 1 из 11 взрослых страдают сахарным диабетом, 90% из которых имеют сахарный диабет 2 типа (СД2).

По мнению Jaacks L.M. и соавт. (2016) сахарный диабет 2 типа представляет собой одну из самых серьезных проблем здравоохранения в мире в наше время, исходя по темпу распространенности СД2 в 21 веке можно предсказать об эпидемической угрозе. Согласно экспертным данным, около 422 миллионов человек по всему миру страдают диабетом (9% взрослого населения), и подавляющее большинство живет в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам, в течение следующего десятилетия это число возрастет до 642 миллионов человек. Учитывая, что диабет является основной причиной смертности, заболеваемости и расходов на здравоохранение, то можно сказать о глобальном бремени диабета 2 типа (что составляет 87-91% от общего бремени диабета). Поэтому для решения данной хронической болезни следует изучить как факторы риска развития заболевания, так и на последствия глобального бремени и указать на важные пробелы в исследованиях [17].

## **Распространенность факторов риска развития СД в Европейском регионе**

Результаты 5-летнего проекта и последующих проспективных исследований, которые свидетельствуют о росте распространенности СД в Российской Федерации. Число больных СД на начало 2010 г. составило 3163,3 тыс. человек и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано 5,81 млн. больных, при этом будет такое же число больных недиагностированных. Рост распространенности СД обусловлен увеличением числа больных с СД2 среди взрослого населения и, в меньшей степени, СД1 – среди детского и подросткового населения. Установлено, что у 40-55% больных СД своевременно не выявляется диабетическая ретинопатия [3]. Преждевременная смертность от сахарного диабета в России с 2003 по 2011 гг. снижалась более быстрыми темпами, чем в Европейском регионе и странах ЕС-15, но с 2012 г. смертность стала расти высокими темпами [4].

Анализ основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета (СД) в Российской Федерации, состояния компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений (ретинопатии, нефропатии, синдрома диабетической стопы, макрососудистой патологии) провели Дедов И.И. и соавт. (2016) по данным регистра СД 79 регионов РФ, включенного в систему онлайн-регистра. Общая численность пациентов с СД в РФ на 31.12.2016 г. составила 4,348 млн. человек (2,97% населения РФ), из них: 92% (4 млн.) СД2, 6% (255 тыс.) СД1 и 2% (75 тыс.) другие типы СД. Установлено, что в РФ в 2016 г. и в динамике 2013-2016 гг. сохраняется рост распространенности СД, преимущественно за счет СД2 [2].

Ряд авторов (Калашникова М.Ф. и соавт., 2014) провели эпидемиологический анализ по двум административным округам города Москвы, в которых к 2011 г. по обращаемости за 12 лет было зарегистрировано 48 978 взрослых больных в возрасте от 18 лет и старше (сплошная выборка) с диагнозом СД2. Распространенность СД2 составила 1590 случаев на 100 тыс. населения, наибольшее количество больных выявлено в возрастных группах 60-64 лет и 70-74 лет, около 80% пациентов были старше 55 лет. Заболеваемость СД2 составила 138,72 на 100 тыс. населения, причем в 1,89 раз выше среди женщин. Летальность взрослых больных СД2 составила 0,83%, большая часть среди мужчин всех возрастов. На долю сердечно-сосудистых заболеваний приходилось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов (34,4%) [3].



Ряд авторов констатируют, что распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) среди молодых людей приобретает эпидемический характер. Wilmot E.G. и соавт. (2010) оценивают данную тенденцию как новую британскую эпидемию, что связано с экстремальным фенотипом: ожирением, ведением сидячего образа жизни, наличие генетической семейной предрасположенностью к СД2, из менее обеспеченных социально-экономических групп. Среди молодых людей, живущих в Великобритании очень распространены сопутствующие заболевания, такие как гипертония, нефропатия и гиперлипидемия, что в свою очередь, входят в группу с очень высоким риском развития СД2 [32].

Goksel A. и соавт. (2003) изучив выборку из 1637 случайно выбранных взрослых в возрасте 20-79 лет жителей Адана, южной провинции Турции, выявили общую распространенность диабета, что составила 11,6%: у 12,9% мужчин и у 10,9% женщин ( $P=0,207$ ). Процесс скрининга выявил ранее не диагностированный диабет у 4,2% индивидуумов и нарушенный гомеостаз глюкозы (состоящий из нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной глюкозы натощак) у дополнительных 4,3% субъектов. Распространенность гипертонии составила 26,4% среди мужчин и 36,6% среди женщин ( $P<0,0001$ ). Общая распространенность гипертонии составила 32,9%, а ожирения составила 43,4% [14].

### **Распространенность факторов риска развития СД в Азиатско-Тихоокеанском регионе**

По мнению Zheng Y. и соавт. (2018) ведущими эпицентрами быстроразвивающейся глобальной эпидемии СД2 в Азиатском регионе является Китай и Индия. Важными движущими силами нынешней глобальной эпидемии являются нездоровая диета и малоподвижный образ жизни. Хотя генетическая предрасположенность отчасти определяет индивидуальную восприимчивость к СД2, факторы раннего развития (такие как внутриутробное воздействие) также играют роль в восприимчивости к СД2 в более позднем возрасте. У большинства пациентов с СД2 имеется по крайней мере одно осложнение, и сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности у этих пациентов. Многие случаи СД2 можно предотвратить с помощью изменений образа жизни, включая поддержание здорового веса тела, здоровое питание, физическую активность, отказ от курения и употребление алкоголя в умеренных количествах [36].

Перекрестное исследование, проведенное Li L. и соавт. (2015) среди 29442 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находившихся в 77 больницах Китая, было направлено изучение влияния раннего диабета на риск возникновения микрососудистых заболеваний у китайцев. В общей сложности у 1303 (4,4%) пациентов была установлена нефропатия, у 2137 (7,3%) – ретинопатия и у 3012 (10,2%) – одновременно оба из них. Диабет с ранним началом значительно увеличил распространенность микрососудистых заболеваний по сравнению с диабетом с поздним началом (нефропатия: 5,1% против 1,5%; ретинопатия: 7,1% против 2,7%; одновременно: 9,7% против 3,6%), особенно среди пациентов от 45 до 59 лет. После поправки на возраст и пол пациенты с СД2 с ранним началом имели в 1,69 раза (95% ДИ 1,46-1,95) более высокий риск развития микрососудистых заболеваний, чем пациенты с СД2 с поздним началом. Поэтому пациенты с СД2 с ранним началом имеют повышенный риск развития микрососудистых заболеваний [18].

Азиатско-Тихоокеанский регион находится на переднем крае нынешней эпидемии диабета. В настоящее время только в западно-тихоокеанском регионе насчитывается более 30 млн. человек с диабетом. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что это число резко возрастет к 2025 г., когда Индия и Китай могут столкнуться с проблемой борьбы с 50 млн. людей, страдающими СД. Проблема в регионе является результатом сочетания большой численности населения с быстро растущими показателями распространенности, особенно сахарного диабета 2 типа. Хотя существует значительная гетерогенность, во всем регионе наблюдается рост распространенности, который, по-видимому, тесно связан с вестернизацией, и механизацией.

В Сингапурском исследовании здоровья в Китае (Chen G.C. и соавт., 2018) с целью изучения риска развития сахарного диабета 2 типа в зависимости от качества питания были включили 45 411 человек среднего и старшего возраста (в возрасте 45–74 лет), которые в начале исследования (1993-1998 гг.) не страдали от диабета, рака и сердечно-сосудистых заболеваний. В 2010 г. участники проходили диагностику СД2. Информация о рационе была собрана с использованием утвержденного опросника по частоте приема пищи. Приверженность высококачественной диете, о чем свидетельствуют несколько предварительно определенных показателей качества диеты, полученных в западных популяциях, была в значительной степени связана с более низким риском развития СД2 в азиатской популяции [10].

Перекрестное диабетическое исследование, которое провели Lin L. и соавт. (2009) среди жителей (20-74 года) провинции Фуцзянь на юго-востоке Китая, было направлено на определение уровня распространенности сахарного диабета (СД), нарушения регуляции глюкозы (IGR) и связанных с

ним нарушений обмена веществ (избыточный вес, ожирение и гипертония). За период с июля 2007 г. по май 2008 г. было отобрано 3208 человек из городских и сельских районов данной провинции. Согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения, показатели распространенности СД и ИГР составили 9,51% (мужчины 10,08%; женщины 9,14%) и 14,40% (мужчины 14,48%; женщины 14,35%) соответственно. Недавно диагностированный СД был обнаружен у 53,44% пациентов с диабетом. Показатели распространенности избыточного веса, ожирения и гипертонии составили 25,50%, 3,52% и 28,52% соответственно. Авторы подчеркивают тенденцию резкого роста заболеваемости за последнее десятилетие в Китае, особенно в сельских районах, со многими недиагностированными случаями СД [19].

Как считают Yoon КН. и соавт. (2006) по всей Азии увеличивается доля людей с диабетом 2 типа и ожирением, при этом темпы роста не имеют признаков замедления. Люди в Азии имеют тенденцию к развитию диабета с меньшей степенью ожирения в более молодом возрасте, дольше страдают от осложнений диабета и умирают раньше, чем люди в других регионах. Детское ожирение значительно возросло, и распространенность диабета 2 типа в настоящее время достигла эпидемического уровня в Азии. Последствия этой эпидемии для здоровья угрожают разрушить системы здравоохранения в регионе [35].

Согласно экспертным данным Диабетического атласа Международной федерации диабета (IDF) в 2013 г. распространенность диабета в регионе Западной части Тихого океана (WP), составила 8,6% или 138 млн. взрослых, и, по оценкам, возрастет до 11,1% или 201 млн. взрослых – в 2035 г. Оценки распространенности нарушения толерантности к глюкозе в 2013 и 2035 годах составили 6,8% и 9,0% соответственно. При этом более 50% людей с диабетом не были диагностированы. В 2013 г. 187 млн. смертей были вызваны диабетом, 44% из которых произошли в возрасте до 60 лет. В данном регионе сосредоточено 1/4 населения мира, и включает в себя Китай с самым большим числом людей, страдающих диабетом.

Ряд авторов Chan J.C. и соавт. (2014) отмечают, что в регионе наблюдается тенденция роста диабета среди людей молодого и среднего возраста, что, возможно, обусловлено высокими показателями детского ожирения и гестационного диабета, а также быстрыми демографическими и социокультурными изменениями. Несмотря на существующие проблемы, данный регион предоставил замечательные примеры для предотвращения и контроля диабета [7].

### **Факторы риска развития СД в странах Юго-Восточной Азии**

Некоторые авторы отмечают (Ramachandran A., 2002) также тенденции роста заболеваемости в Индии, при этом наиболее распространенной формой является сахарный диабет 2 типа, что составляет 2,4% среди сельского населения и 11,6% – среди городского населения. Важными факторами риска для высокой распространенности диабета являются: высокая генетическая предрасположенность, особенно ожирение, инсулинорезистентность и изменения образа жизни из-за быстрой урбанизации [24].

Согласно последним оценкам Международной федерации диабета (IDF), в странах Юго-Восточной Азии (SEA), состоящий из Индии, Шри-Ланки, Бангладеш, Бутана, Маврикия и Мальдивских Островов, в 2013 г. проживало более чем 72 млн. взрослых с диабетом и ожидается, что в 2035 г. данный показатель превысит 123 млн. человек.

По данным исследования, проведенного Ramachandran A. и соавт. (2014), почти 95% людей с диабетом имеют диабет 2 типа. Хотя диабет 1 типа (СД1) является относительно редким в этих странах, его распространенность также растет. Кроме того, большое количество (24,3 млн.) людей также имеют нарушения толерантности к глюкозе (IGT). В клинических и иммунологических характеристиках этих людей видны некоторые характерные различия по сравнению с их европейскими коллегами. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что большую часть СД2 можно предотвратить путем изменения образа жизни. Однако заболеваемость и ранняя смертность возникают в результате неадекватных медицинских услуг для раннего выявления и начала терапии, а также неоптимального ведения диабета и связанных с ним заболеваний [25].

В последние десятилетия диабет типа 2 быстро превратился в серьезную проблему общественного здравоохранения в Южной Азии (определяемую здесь как Бангладеш, Бутан, Индия, Непал, Пакистан и Шри-Ланка). Ряд авторов рассматривали основные детерминанты заболевания в контексте изменений питания и физической активности и фенотипа в Южной Азии.

Так, по данным Hills A.P. и соавт. (2018), ключевыми факторами растущего бремени неинфекционных заболеваний среди населения этих стран, в частности СД2, являются изменения образа жизни, связанные с экономическим переходом, индустриализацией, урбанизацией и глобализацией. Снижение качества питания, снижение физической активности и усиление

малоподвижного поведения отражаются в растущей распространенности диабета 2 типа и связанных с ним факторов риска в регионе. По оценкам Международной федерации диабета 2017 г., распространенность диабета среди взрослых в регионе колеблется от 4,0% в Непале до 8,8% в Индии, избыточного веса колеблется от 16,7% в Непале до 26,1% в Шри-Ланке, а удельный вес ожирения колеблется от 2,9% в Непале до 6,8% в Шри-Ланке. Увеличивающаяся доля детей, подростков и женщин имеющие избыточный вес или ожирение, в свою очередь приводит к повышенному риску развития диабета 2 типа. Этнические жители Южной Азии имеют более высокий метаболический риск при более низких уровнях ИМТ по сравнению с другими этническими группами (так называемый фенотип Южной Азии), причем диабет 2 типа часто развивается в более молодом возрасте и с быстрым прогрессированием диабетических осложнений. Из-за наличия множества факторов риска и состава тела, способствующего развитию диабета 2 типа, южноазиатцы должны быть активно направлены на профилактику [15].

Тенденции роста потенциальных факторов риска и распространенности сахарного диабета в Таиланде констатируют Chavasit V. и соавт. (2017). Начиная с 1995 г. число пациентов, страдающих неинфекционными заболеваниями, такими как сахарный диабет, быстро увеличилось даже среди молодежи. Основными причинами роста являются нездоровый образ жизни из-за урбанизации, недостаточной физической активности и низкого потребления фруктов и овощей, а также высокого потребления добавленного свободного сахара. Основной профилактической стратегией является просвещение потребителей с целью снижения распространенности сахарного диабета. Исключение сахара из детской смеси является обязательным, и в настоящее время рассматривается налогообложение сахара [8].

В период с апреля по ноябрь 2016 г. в общей сложности у 211 китайских взрослых с СД2, Cheung L.T.F. и соавт. (2018) провели оценку лечения, связанных с диабетом и метаболического контроля. Пациенты были разделены на две группы на основе индекса массы тела (ИМТ): группа с ожирением (ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) и группа без ожирения (ИМТ=18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>). Индексы качества диеты, в том числе индекс альтернативного здорового питания-2010 (АНЕИ-2010), Международный индекс качества диеты (DQI-I) и оценка Диетического подхода к остановке гипертонии (DASH), были получены из утвержденного вопросника по частоте питания. Полученные данные исследования показали, что пациенты с ожирением и СД2 имели значительно более низкие показатели АНЕИ-2010 (P<0,001), DQI-I (P<0,001) и DASH (P=0,044), чем их коллеги без ожирения, независимо от возраста и пола. Они также имели более высокую общую энергию (P<0,001), процентное содержание белка в энергии (P=0,023) и мясо, птицу и мясо органов (P<0,001), но меньшее потребление овощей (P=0,014). Логистический регрессионный анализ показал, что общий балл АНЕИ-2010, но не DQI-I и DASH, имел обратную зависимость от ожирения, независимо от социодемографических показателей, использования антидиабетических препаратов, уровня физической активности и общего потребления энергии (отношение шансов на увеличение стандартного отклонения (1-SD): 0,95, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,91-0,99, P=0,020). Эта связь оставалась значимой после дальнейшей корректировки на гликемический контроль. Для оптимизации рекомендаций по питанию для управления ожирением в этой группе населения рекомендуются схемы питания, отражающие высокое потребление растительной пищи и низкое потребление животной, жирной и обработанной пищи [9].

### **Факторы риска развития СД в странах Северной Америки и Карибского бассейна**

Диабет угрожает общественному здравоохранению и экономике стран Северной Америки и Карибского бассейна, и необходимо активизировать усилия по профилактике и лечению, чтобы преодолеть эту растущую проблему. Как полагают Yisahak S.F. и соавт. (2014) регион Северной Америки и Карибского бассейна сталкивается с серьезным бременем диабета. В 2013 г. число детей (в возрасте 0-14 лет) с диабетом 1 типа составило 108 600, причем на 100 000 детей было диагностировано 16,7 новых случаев. Кроме того, у взрослых было 36 755 500 человек с диабетом (в основном диабетом типа 2) (20-79 лет), а у 44 447 700 человек была нарушена толерантность к глюкозе. Скорректированная по возрасту распространенность диабета у взрослых составила 9,6%; второй по величине среди семи регионов Международной федерации диабета. Ожидается, что эта оценка вырастет до 9,9% – к 2035 году. При оценке распространенности СД в регионе наблюдалась некоторая неоднородность: для США оценивалась в 9,2%, 7,9% – для Канады, 12,6% – для Мексики и 9,6% – для Карибские острова. Смертность от диабета в данном регионе не ограничивается старшими возрастными группами: 37,6% смертей приходится на людей в возрасте до 60 лет. Экономическое воздействие также было огромным, поскольку расходы на здравоохранение в связи с диабетом в 2013 г/ оцениваются в 263,2 млрд. долларов США – самый высокий из всех регионов IDF [34].

Ряд авторов [12, 13], в частности Menke A. и соавт. (2015) провели анализ новых статистических данных Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) для оценки распространенности и тенденций развития сахарного диабета среди взрослых в США за период 1988-2012 гг. Результаты перекрестного обследования 26415 взрослого населения США по репрезентативным в национальном масштабе выборкам свидетельствуют о том, что распространенность сахарного диабета в общей популяции увеличилась и во всех исследуемых подгруппах. Предполагаемый уровень распространенности диабета составил от 12% до 14% среди взрослого населения США в зависимости от используемых критериев [21].

В некоторых литературных источниках отмечается, что недиагностированный диабет имеет особенно вредные последствия для женщин репродуктивного возраста. Так Razzaghi H. и соавт. (2015) оценив распространенность недиагностированного диабета среди небеременных женщин репродуктивного возраста в США за период 1999-2010 гг. полагают, что около 300 000 женщин репродуктивного возраста по всей стране могут иметь недиагностированный диабет [26].

Между тем, Selvin E. и соавт. (2017) выявили тенденцию роста недиагностированного сахарного диабета у взрослого населения США (в возрасте 20 лет и старше) с использованием подтверждающего тестирования при перекрестном исследовании за период с 1988/1994 г. – с 1999 по 2014 г. При этом авторы отмечают, что от четверти до трети всех случаев диабета остаются недиагностированными. Однако такие оценки распространенности могут быть завышены эпидемиологическими исследованиями, в которых не используются подтверждающие тесты, как это рекомендовано клиническими диагностическими критериями. Подтвержденный недиагностированный диабет был определен как повышенный уровень глюкозы натощак ( $\geq 7,0$  ммоль/л;  $\geq 126$  мг/дл) и гемоглобина A1c ( $\geq 6,5\%$ ) у лиц без диагностированного диабета.

Результаты исследования подчеркивают, что распространенность общего (диагностированного и подтвержденного недиагностированного) диабета увеличилась с 5,5% (9,7 млн. взрослых) в 1988-1994 гг. до 10,8% (25,5 млн. человек) в 2011-2014 гг. Подтвержденный недиагностированный диабет увеличился за последние 2 десятилетия (с 0,89% в 1988-1994 гг. – до 1,2% в 2011-2014 гг.), но со временем снизилась как доля от общего числа случаев диабета. В период с 1988 по 1994 г. доля случаев диабета, которые не были диагностированы, составляла 16,3%; к 2011-2014 гг. эта оценка снизилась до 10,9%. Недиагностированный диабет чаще встречался у взрослых с избыточной массой тела или ожирением, пожилых людей, расовых/этнических меньшинств (включая американцев азиатского происхождения) и лиц, не имеющих медицинской страховки или доступа к медицинской помощи [29].

Поэтому определение бремени невыявленного сахарного диабета имеет решающее значение для мониторинга усилий общественного здравоохранения, связанных с скринингом и диагностикой данной болезни.

### **Факторы риска развития СД в Африке**

До недавнего времени данных об эпидемиологии сахарного диабета в Африке было недостаточно. Ряд авторов (Motala A.A. и соавт., 2009) отмечают, что за последнее десятилетие информация о распространенности диабета типа 2 увеличилась, хотя и по-прежнему ограничена, но все еще не хватает адекватных данных о диабете типа 1 в странах Африки к югу от Сахары (SSA). Что касается диабета 2 типа, хотя распространенность в некоторых сельских населенных пунктах низкая, в других странах отмечаются умеренные и даже высокие показатели [22].

В последние десятилетия распространенность диабета резко возросла во многих странах региона Ближнего Востока и Северной Африки (MENA) Международной федерации диабета (IDF). Согласно мнению Majeed A. и соавт. (2014) рост заболеваемости сахарным диабетом в данном регионе связан с такими факторами как: быстрым экономическим развитием и урбанизацией; изменения в образе жизни, которые привели к снижению уровня физической активности, увеличению потребления рафинированных углеводов и росту ожирения. Эти изменения привели к тому, что в странах региона, в настоящее время, наблюдается один из самых высоких показателей распространенности диабета в мире. Уровень распространенности СД среди взрослого населения в регионе оценивается в 9,2%. Из 34 млн. человек, страдающих диабетом, почти 17 млн. не были своевременно диагностированы и, следовательно, подвержены значительному риску осложнений диабета и плохими последствиями для здоровья [20].

Убедительные доказательства растущего бремени неинфекционных заболеваний, включая сахарный диабет, в развивающихся странах приводят Animaw W. и Seyoum Y. (2017). Сравнительное перекрестное исследование 1405 человек в возрасте от 18 до 97 лет было направлено на оценку распространенности сахарного диабета среди городских и сельских жителей в стране с низким уровнем дохода как среди молодого, так и пожилого населения, а также для

выявления связанных с этим факторов. Показатель распространенности сахарного диабета среди городских жителей составлял 4,6%, сельских жителей – 2,0%. Подтверждена высокая распространенность сахарного диабета среди пожилых и молодых людей. Причиной роста сахарного диабета у городских жителей являются ожирение, избыточный вес и гипертоническая болезнь. Более 3/4 случаев у обследованных пациентов случаи сахарного диабета были внезапно диагностированы во время этого обследования [5].

### **Психологическое бремя СД**

Holt R.I. и соавт. (2014) отмечают связь между депрессией и диабетом, которая является серьезной клинической проблемой. Хотя психологическое бремя диабета может способствовать депрессии, это объяснение не полностью объясняет связь между этими двумя состояниями. Оба состояния могут быть вызваны общими базовыми биологическими и поведенческими механизмами, такими как активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, воспаление, нарушение сна, малоподвижный образ жизни, плохие привычки питания, а также факторы окружающей среды и культурный риск. Депрессия часто встречается у людей с диабетом, несмотря на наличие эффективных инструментов скрининга. Как психологические вмешательства, так и антидепрессанты эффективны при лечении депрессивных симптомов у людей с диабетом, но оказывают смешанное влияние на контроль гликемии. Для получения оптимальных медицинских и психиатрических результатов для людей с коморбидным диабетом и депрессией необходимы четкие пути оказания медицинской специализированной помощи [16].

По данным Moulton C.D. и соавт. (2015), депрессия в 2 раза чаще встречается у людей с диабетом типа 1 или типа 2, чем в общей популяции. Депрессия и диабет 2 типа имеют биологическое происхождение, в частности, чрезмерную активацию врожденного иммунитета, приводящую к цитокиновому воспалительному ответу, и, возможно, через нарушение регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. На протяжении всей жизни эти пути могут привести к инсулинорезистентности, сердечно-сосудистым заболеваниям, депрессии, повышенному риску диабета 2 типа и увеличению смертности. Провоспалительные цитокины могут непосредственно влиять на мозг, вызывая депрессивные симптомы. Несмотря на небольшое количество исследований, данные свидетельствуют о том, что семейные отношения и бремя пожизненного расстройства с началом на раннем этапе развития личности могут способствовать повышению уязвимости к депрессии. В целом, необходимы продольные исследования для выявления факторов риска и механизмов депрессии у пациентов с диабетом, особенно на ранних этапах жизни. В конечном итоге, лучшее понимание общих причин депрессии и диабета может обеспечить возможность лечения и улучшения результатов обоих расстройств одновременно [23].

### **Образ жизни и генетическая предрасположенность**

Во всем мире сахарный диабет 2 типа (СД2) считается одним из наиболее распространенных заболеваний. Этиология СД2 сложна и связана с необратимыми факторами риска, такими как возраст, генетика, раса и этническая принадлежность, и обратимыми факторами, такими как диета, физическая активность и курение.

Изучив взаимосвязь сахарного диабета 2 типа с различными диетическими привычками, Sami W. и соавт. (2017) установили, что пищевые привычки и малоподвижный образ жизни являются основными факторами быстрого роста заболеваемости СД в развивающихся странах. В последнее время у диабетиков 2-го типа повышенный уровень HbA1 также считается одним из ведущих факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Таким образом, осведомленность пациентов об осложнениях диабета и последующее улучшение знаний о диете, отношения и практики ведут к лучшему контролю заболевания [28].

Риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) определяется сложным взаимодействием, включающим факторы образа жизни и генетической предрасположенности. Несмотря на это, во многих исследованиях не рассматривается относительный вклад этого сложного набора факторов в выявление взаимосвязей, которые важны для прогрессирования или профилактики сложных заболеваний.

Walker C.G. и соавт. (2015) оценили моделирование взаимодействия факторов образа жизни и генетической предрасположенности к маркерам риска сахарного диабета 2 типа. Приводят данные комплексного влияния ряда изменений образа жизни (вес, диета и физическая активность) в контексте генетической восприимчивости, на изменения гликемических признаков у 353 участника с избыточной массой тела или ожирением после 12-месячной программы контроля веса. Анализ показал, что модифицируемые факторы, относящиеся к массе тела, рациону питания и

физической активности, более вероятно влияют на гликемические признаки, чем генетическая предрасположенность во время поведенческого вмешательства [31].

По мнению Cockram C.S. (2000) риск развития сахарного диабета в данном регионе, по-видимому, является результатом сочетания генетической предрасположенностью к СД и изменения образа жизни, связанного с урбанизацией. Наиболее важные изменения в образе жизни зависят с изменениями в привычках питания и физической активности. Особую обеспокоенность вызывает тенденция роста развития диабета 2 типа у молодых людей. В настоящее время удельный вес детей и подростков с диабетом 2 типа превосходит диабет 1 типа в соотношении 4:1. Ввиду серьезности долгосрочных осложнений диабета последствия этой эпидемии для здоровья населения становятся все более разрушительными, что будут представлять серьезным бременем для системы здравоохранения в наиболее уязвимых странах [11].

Данные научной литературы подтверждают неоднородность распространенности диабета среди иммигрантов. Как показывают данные исследования, проведенные Banerjee A.T. и Shah B.R. (2018) среди иммигрантов из пяти стран Южной Азии, проживающих в Онтарио (Канада) наибольшую распространенность СД отмечается среди мигрантов из Южной Азии. Из 431765 южноазиатских иммигрантов первого поколения у 68440 человек (общая распространенность 15,9%) был выявлен СД. После верификации пациентов по возрасту, полу и доходу распространенность диабета была самой высокой среди жителей Южной Азии из Шри-Ланки (26,8%), за которыми следуют Бангладеш (22,2%), Пакистан (19,6%), Индия (18,3%) и Непал (16,5%). Данный показатель среди не иммигрантского населения составлял 11,6%. Кроме того увеличение число больных СД было очевидно среди мужчин по сравнению с женщинами в каждой стране Южной Азии. Социально-демографические показатели, включая доход, уровень образования, уровень владения английским языком и статус беженца, были связаны с увеличением численности диабета среди конкретных групп населения из Южной Азии [6].

Гепатит С (ВГС) и сахарный диабет – это две основные проблемы со здоровьем, которые вызывают разрушительные проблемы со здоровьем и финансовые проблемы во всем мире. В прошлом наблюдалось, что оба заболевания имеют высокую корреляцию, которая может быть связана с патологическими состояниями печени. Но механизм распространенности диабета у пациентов с хронической инфекцией ВГС все еще остается неясным.

Так, Rehman G.U. и соавт. (2017) проанализированы образцы крови как стационарных, так и амбулаторных пациентов с СД2 мужского и женского пола в лабораториях ПЦР больнице Леди Реддинг (Пешавар, Пакистан) за период с декабря 2014 г. по апрель 2015 г. В ходе проведенного исследования авторы установили, что 26,42% пациентов СД2 мужского и женского пола были инфицированы гепатитом С. при этом авторы считают, что инфекция ВГС может быть одной из причин, которая может привести к СД2 [27].

Как полагают Wilmot E. и Idris I. (2014) СД2 на ранних этапах заболевания становится все более распространенным и оказывает значительное влияние на человека, оказание медицинских услуг и планирование. Факторами риска являются ожирение, малоподвижный образ жизни, генетическая предрасположенность к СД2, имеют темнокожее и этническое происхождение и происходят из менее обеспеченной социально-экономической группы. У них повышенный риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, часто на более ранней стадии и с большей частотой, чем при диабете 1 типа [33].

## Заключение

Таким образом, проведенный анализ современной научной литературы, показывает растущее бремя сахарного диабета, особенно в развивающихся странах. Сахарный диабет является сложным заболеванием и влияет на предоставление услуг, что требует слаженной междисциплинарной помощи при осложнениях и сопутствующих заболеваниях, в дополнение к адекватной образовательной и психологической поддержке. Поэтому необходимы срочные действия, и первым шагом должен быть пропаганда первичной профилактики диабета путем изменения образа жизни и повышения информированности населения и медицинских работников.

Существует настоятельная необходимость определения приоритетов диабета как ключевой проблемы правительства всего региона. Странам следует пересмотреть и осуществить вмешательства, а также использовать комплексный и интегрированный подход общественного здравоохранения. Расширенные исследования в области эпидемиологии диабета должны сочетаться с более эффективной первичной профилактикой диабета; и раннее выявление и улучшение ведения пациентов с установленным диабетом, в том числе повышенное внимание к

самоконтролю и управлению в условиях первичной медицинской помощи и в условиях сообщества.

Программы профилактики диабета могут быть оправданы как экономическими, так и гуманитарными соображениями. На уровне первичной профилактики такие программы могут быть связаны с другими программами профилактики неинфекционных заболеваний, которые также направлены на решение проблем, связанных с образом жизни.

## Литература (references)

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). – М.: Медицина, 2002. – 45 с. [Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. *Differentsial'naya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy (rukovodstvo)*. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases (guide). – Moscow: Medicine, 2002. – 45 p. (in Russian)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. – 2016. – Т.19, №2. – С. 104-112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. *Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovaniye NATION)*. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes*. – 2016. – V.19, N2. – P. 104-112. (in Russian)]
3. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С. 5-16. [Kalashnikova M.F., Suntsov YU.I., Belousov D.YU., Kantemirova M.A. *Analiz epidemiologicheskikh pokazateley sakharnogo diabeta 2 tipa sredi vzroslogo naseleniya goroda Moskvy*. Analysis of the epidemiological indicators of type 2 diabetes among the adult population of Moscow. *Diabetes*. – 2014. – N3. – P. 5-16 (in Russian)]
4. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Землянова Е.В. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2017. – Т.1, №25. [Sabgayda T.P., Ivanova A.Ye., Zemlyanova Ye.V. *Prezhdevremennaya smernost' i faktory riska kak indikatory programm snizheniya smernosti v Rossii. Elektronnyy nauchnyy zhurnal «Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya»*. Premature mortality and risk factors as indicators of mortality reduction programs in Russia. Electronic scientific journal "Social aspects of public health". – 2017. – V.1, N25. (in Russian)]
5. Animaw W., Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors // *PLoS One*. – 2017. – V.12, N11. – P. 187670.
6. Banerjee A.T., Shah B.R. Differences in prevalence of diabetes among immigrants to Canada from South Asian countries // *Diabetic Medicine*. – 2018. – V.35, N7. – P. 937-943.
7. Chan J.C., Cho N.H., Tajima N., Shaw J. Diabetes in the Western Pacific Region--past, present and future // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – V.103, N2. – P. 244-55.
8. Chavasit V., Kriengsinoyos W., Photi J., Tontisirin K. Trends of increases in potential risk factors and prevalence rates of diabetes mellitus in Thailand // *European Journal of Nutrition*. – 2017. – V.1, N71. – P. 839-843.
9. Cheung L.T.F., Chan R.S.M., Ko G.T.C., Lau E.S.H., Chow F.C.C., Kong A.P.S. Diet quality is inversely associated with obesity in Chinese adults with type 2 diabetes // *Journal of Nutrition*. – 2018. – V.13, N17. – P. 63.
10. Chen G.C., Koh W.P., Neelakantan N. et al. Diet Quality Indices and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: The Singapore Chinese Health Study / *American Journal of Epidemiology*. – 2018. – V.1, N 187. – P. 2651-2661.
11. Cockram C.S. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region // *Hong Kong Medical Journal*. – 2000. – V.6, N1. – P. 43-52.
12. Garcna M.D., Rey M.J.L. Evoluciyn futura de la diabetes mellitus. Un anblisis en el caso Espacol // *Revista espacola de Salud Pбblica*. – 2018. – V.92, N28. – P. 11.
13. Glimmer A., William H.H., Rothberg A.E. Prevalence of Diabetes in the United States // *JAMA*. – 2015. – V.314, N10. – P. 1005-1007.
14. Gokcel A., Ozsahin A.K., Sezgin N. et al. High prevalence of diabetes in Adana, a southern province of Turkey // *Diabetes Care*. – 2003. – V.26, N11. – P. 3031-3034.
15. Hills A.P., Arena R., Khunti K. et al. Epidemiology and determinants of type 2 diabetes in south Asia // *Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2018. – V.6, N12. – P. 966-978.
16. Holt R.I., de Groot M., Golden S.H. Diabetes and depression // *Current Diabetes Reports*. – 2014. – V.14, N6. – P. 491.
17. Jaacks L.M., Siegel K.R., Gujral U.P., Narayan K.M. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – V.30, N3. – P. 331-43.

18. Li L., Ji L., Guo X. et al. Prevalence of microvascular diseases among tertiary care Chinese with early versus late onset of type 2 diabetes // *Journal Diabetes Complications*. – 2015. – V.29, N1. – P. 32-37.
19. Lin L., Chen G., Zou X. et al. Diabetes, pre-diabetes and associated risks on Minnesota code-indicated major electrocardiogram abnormality among Chinese: a cross-sectional diabetic study in Fujian province, southeast China // *Obesity Reviews*. – 2009. – V.10, N4. – P. 420-430.
20. Majeed A., El-Sayed A.A., Khoja T. et al. Diabetes in the Middle-East and North Africa: an update // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – V.103, N2. – P. 218-222.
21. Menke A., Casagrande S., Geiss L., Cowie C.C. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012 // *JAMA*. – 2015. – V.8, N314(10). – P. 1021-1029.
22. Motala A.A., Omar M.A., Pirie F.J. Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa // *Journal of Cardiovascular Risk*. – 2003. – V.10, N2. – P. 77-83.
23. Moulton C.D., Pickup J.C., Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2015. – V.3, N6. – P. 461-471.
24. Ramachandran A. Epidemiology of type 2 diabetes in Indians // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2002. – V.100, N7. – P. 425-427.
25. Ramachandran A., Snehalatha C., Ma R.C. Diabetes in South-East Asia: an update // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – V.103, N2. – P. 231-237.
26. Razzaghi H., Marcinkevage J., Peterson C. Prevalence of undiagnosed diabetes among non-pregnant women of reproductive age in the United States, 1999-2010 // *Primary Care Diabetes*. – 2015. – V.9, N1. – P. 71-73.
27. Rehman G.U., Ali M., Shah F. et al. Prevalence of Diabetes Type 2 in Hepatitis C Infected Patients in Kpk, Pakistan // *BioMed Research International*. – 2017. – V.2, N41. – P. 62-81.
28. Sami W., Ansari T., Butt N.S., Hamid M.R. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review // *International Journal of Health Sciences*. – 2017. – V.11, N2. – P. 65-71.
29. Selvin E., Wang D., Lee A.K., Bergenstal R.M., Coresh J. Identifying Trends in Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults by Using a Confirmatory Definition: A Cross-sectional Study // *Annals of Internal Medicine*. – 2017. – V.5, N167(11). – P. 769-776.
30. Suntsov Y.I., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation // *Diabetes mellitus*. – 2011. – V.14, N1. – P. 15-19.
31. Walker C.G., Solis-Trapala I., Holzapfel C. et al. Modelling the Interplay between Lifestyle Factors and Genetic Predisposition on Markers of Type 2 Diabetes Mellitus Risk // *PLoS One*. – 2015. – V.8, N10(7). – P. 0131681.
32. Wilmot E.G., Davies M.J., Yates T. et al. Type 2 diabetes in younger adults: the emerging UK epidemic // *Postgraduate Medical Journal*. – 2010. – V.86, N1022. – P. 711-718.
33. Wilmot E., Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management // *The Adv Chronic Disease*. – 2014. – V.5, N6. – P. 234-244.
34. Yisahak S.F., Beagley J., Hambleton I.R., Narayan K.M. Diabetes in North America and the Caribbean: an update // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – V.103, N2. – P. 223-230.
35. Yoon K.H., Lee J.H., Kim J.W. et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia // *Lancet*. – 2006. – V.11, N368(9548). – P. 1681-1688.
36. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – V.14, N2. – P. 88-98.

### Информация об авторах

*Турсунов Рустам Абдусаматович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета Таджикского национального университета. E-mail: trustam.art@mail.ru

*Шаринов Шайдулло Зайдуллоевич* – соискатель Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины». E-mail: shaidullo@mail.ru

*Бандаев Илхомджон Сироджидинович* – доктор медицинских наук, директор Государственного учреждения «Республиканский учебно-клинический центр семейной медицины». E-mail: ibandaev@list.ru

*Алиев Самардин Партоевич* – доктор медицинских наук, директор Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины». E-mail: asamardin@mail.ru

*Махрамов Зафаржон Хотамбегович* – кандидат медицинских наук, докторант кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. E-mail: mazaho@mail.ru



УДК 614.2+616.831-005.4

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

© Фахретдинов В.В., Брынза Н.С., Курмангулов А.А.

Тюменский государственный медицинский университет, 625023, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Одесская, 54

### Резюме

**Цель.** Изучить современные подходы к реабилитации пациентов, перенёсших мозговой инсульт.

**Методика.** В статье представлены результаты обзора литературных источников по базам e-library, Scopus, PubMed и РИНЦ.

**Результаты.** Изучены современные подходы, используемые в настоящий момент при реабилитации пациентов, перенесших инсульт, и некоторые перспективные методики в области восстановительного лечения. Проанализирована имеющаяся в РФ нормативно-правовая база по ведению пациентов, перенесших инсульт, на госпитальном и амбулаторном этапах, в том числе с использованием цифровых технологий. Указаны возможности применения в постинсультной реабилитации систем виртуальной реальности, транскраниальной магнитной стимуляции, программно-аппаратных комплексов «интерфейс «мозг-компьютер»», аппаратов с биологической обратной связью.

**Заключение.** Реабилитация больных после инсульта требует организации системы оказания помощи с формированием мультидисциплинарного подхода по отношению к физическим, психологическим, социальным и правовым вопросам.

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, телемедицина, восстановительное лечение, качество жизни

## MODERN APPROACHES TO REHABILITATION OF PATIENTS AFTER STROKE

Fakhretdinov V.V., Brynza N.S., Kurmangulov A.A.

Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen region, Tyumen, Russia

### Abstract

**Objective.** To study modern approaches to the rehabilitation of patients with cerebral stroke.

**Methods.** Literature review was carried out on the basis of e-library, Medline, Scopus, RINC.

**Results.** The article describes the techniques currently used in the rehabilitation of stroke patients, and some promising techniques in the field of rehabilitation. The authors analyzed the regulatory and legal framework for the management of patients after stroke at the hospital and outpatient stages, including digital technologies. The possibilities of using virtual reality systems in post-stroke rehabilitation, transcranial magnetic stimulation, software-hardware complexes "brain-computer interface", devices with biological feedback are indicated.

**Conclusion.** Rehabilitation of patients after stroke requires the organization of a system of assistance with the formation of a multidisciplinary approach to physical, psychological, social and legal issues.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, telemedicine, rehabilitation treatment, quality of life

### Введение

Инсульт остается одной из самых актуальных медико-социальных и экономических проблем современного общества, продолжая занимать лидирующее место среди всех цереброваскулярных заболеваний по распространенности, смертности и стойкой инвалидизации среди взрослого населения [12, 30]. Кроме поражения жизненно важных центров организма инсульт часто осложняется различными двигательными расстройствами (нарушения статики и координации, гемиплегии, гемипарезы), речевыми (дизартрия, афазия) и когнитивными (снижение памяти, внимания, интеллекта) нарушениями [28, 31]. Дополнительным отягощающим социальным аспектом данной патологии является высокий уровень постинсультного неврологического

дефицита, который приводит не только к ограничению физической и умственной активности самих больных, но и к снижению качества жизни их близкого окружения [9]. Так, по данным разных авторов, 60-70% пациентов в постинсультном периоде не могут полностью или частично осуществлять деятельность, направленную на самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение и заниматься трудовой деятельностью, что требует помощи окружающих их людей (медицинский персонал, социальные работники, родственники) [8, 30, 31, 36, 41].

### **Основные задачи реабилитации**

В процессе восстановительного лечения больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, от медицинского персонала независимо от его специализации требуются мероприятия, направленные не только на восстановление нарушенных функций организма и функциональное преобразование сохранных систем мозга с предупреждением развития патологических состояний, препятствующих обратному развитию дефекта, но и на повышение качества жизни пациента как удовлетворенность уровнем функционирования в условиях болезни [4, 43]. В этих условиях все больший интерес медицинского сообщества в отношении как фундаментальных исследований, так и клинических работ вызывает медицинская наука – реабилитология [25, 35]. Главной детерминантой данной науки выступает медицинская реабилитация как комплекс мероприятий, направленных на максимальное восстановление или компенсацию утраченных функций в результате заболевания, а также социальную адаптацию и реинтеграцию в общество [8, 21].

### **Нейропластичность**

Современные подходы к реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт, основаны на раннем начале реабилитационных мероприятий, последовательности, длительности и, конечно, активном участии самого больного и лиц, осуществляющих уход [8, 21, 22].

В настоящее время широко изучается концепция нейропластичности и возможности ее применения в реабилитационных мероприятиях. В ее основе лежит способность нервной ткани к структурно-функциональной перестройке и реорганизации под действием различных факторов, а также возможности восстановления утраченных связей нервных клеток [6, 31]. Следует отметить, что существенный вклад в создание теории функциональных систем на основе нейропластичности внес в начале XX в. советский физиолог, академик Академии медицинских наук СССР Анохин П.К., который в своем труде «Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности», приведя ряд выводов на основании собственных экспериментов, теоретически обосновал идею реорганизации, «переучивания» нервных центров в ответ на утрату специфической афференции [26].

### **Нормативно-правовая база по ведению пациентов, перенесших инсульт**

Порядок последовательности мероприятий, проводимым пациентам с инсультом, на территории РФ предусматривает трехэтапную систему реабилитации и регламентируется нормативно-правовыми документами с конкретными шагами организационно-методического порядка [14]. Оказание медицинской помощи населению РФ определяется Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором прописаны основные принципы, задачи при оказании медицинской помощи, которая проводится в соответствии с порядками и стандартами. Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, утверждённый приказом Минздрава России №928н от 15.11.2012, включает в себя этапы и правила деятельности медицинской организации, ее структурных подразделений и врача. Общим документом по организации медицинской реабилитации является порядок организации медицинской реабилитации, утверждённый приказом Минздрава России №1705н от 29.12.2012. Частные положения в области постинсультной реабилитации отражены в стандарте специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, утверждённый приказом Минздрава России №1740н от 29.12.2012. Большая часть пациентов, перенёсших инсульт, с учетом их ограничений или отсутствия способности из-за нарушений здоровья осуществлять ту или иную деятельность, испытывают необходимость в социальной защите, что приводит к получению статуса «инвалид». Нормативную базу государственной политики в отношении инвалидов в РФ определяют соответствующие положения Конституции РФ, Федеральный закон от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» и иные нормативные правовые акты РФ и субъектов РФ.

Инсульт относится к категории неотложных состояний, при котором все пациенты должны госпитализироваться первой бригадой, прибывшей на вызов, в специализированное профильное отделение [1]. После стабилизации состояния пациент переводится в специализированное неврологическое отделение. Продолжительность пребывания пациента в сосудистом отделении ограничивается медико-экономическими стандартами, а эффективная реабилитация возможна только при постоянном комплексном восстановительном лечении пациента с инсультом, как минимум, в течение года [1]. Пациенты, имеющие двигательные нарушения и тенденцию к восстановлению утраченных функций, способные самостоятельно передвигаться и обслуживать себя, спустя 3-6 нед. после острого нарушения мозгового кровообращения, для продолжения лечения, направляются в специализированные восстановительные центры и/или санатории для проведения медицинской реабилитации. Реабилитационные мероприятия начинаются в восстановительном периоде и продолжаются в период отдаленных последствий [5, 20].

### **Осложнения инсульта**

Более чем у 70% пациентов, перенесших инсульт, наблюдаются двигательные нарушения по типу спастичности [22]. Мероприятия, направленные на снижение спастичности и профилактике контрактур, включают следующие реабилитационные процедуры: укладка конечностей (лечение при помощи положения), избирательный массаж, использование лечебно-гимнастических упражнений на расслабление, кинезотерапия, гидротерапия, термотерапия [21]. Пациентам с выраженной спастикой в конечностях противопоказаны упражнения, которые могут ее усилить: сжимание резинового кольца, упражнения с использованием эспандера для развития сгибательных движений. Метод зеркальной терапии (зеркало располагают так, чтобы больной видел отражение здоровой конечности, а пораженная исчезала из поля зрения) приводит к возникновению иллюзорного ощущения, что обе ноги или руки работают одинаково. Отвечающие за двигательную функцию центры в коре головного мозга активизируются, в результате чего улучшается деятельность больной конечности. Этот метод активно используется для реабилитации больных, перенесших инсульт во многих странах [42].

Также одним из наиболее распространенных и немало значимым осложнением являются нарушения речи, афазия и дизартрия [8]. Восстановление речи проводят методом многократных повторений и упражнений лицевой мускулатуры и языка.

Наиболее сложным вопросом в реабилитации больных является коррекция когнитивных нарушений. Нарушения когнитивных функций представлены дефицитом внимания и снижением памяти. Восстановления этих функций осуществляют методами активации психической деятельности, такие как чтение, тренировка памяти. В современных условиях используют специальные обучающие компьютерные программы. Зарубежными исследователями было обнаружено, что ежедневная тренировка внимания улучшает ассоциативную способность мозга [3].

### **Современные методы реабилитации**

За последнее десятилетие в структуре методов медицинской реабилитации произошли существенные изменения: к традиционным методам реабилитации (физиотерапия, мануальная терапия, лечебная физическая культура, рефлексотерапия) добавились передовые разработки, основанные на применении цифровых технологий, компьютеризированных систем и роботизированных приспособлений, а также возможностей телемедицины [17, 22, 27].

Одним из современных методов реабилитации является система виртуальной реальности – модельная трехмерная окружающая среда, созданная компьютерными средствами и реалистично реагирующая на взаимодействие с пациентами [15, 34]. Занятия с использованием системы виртуальной реальности обладают высокой эффективностью при восстановлении двигательных нарушений. Система позволяет смоделировать любые повседневные ситуации. Пациент инстинктивно задействует конечности во время нахождения в виртуальной реальности, которая максимально приближена к материальному миру. Таким образом, развивается моторика рук, чувство равновесия, навыки хождения. В настоящее время виртуальная реальность, основывается не только на визуальных эффектах, но и задействует другие анализаторы: обоняние, вкус, прикосновение [13].

Транскраниальная магнитная стимуляция – метод активизации клеток головного основанный на воздействии переменного магнитного поля. Воздействие на мышечную систему – одно из самых востребованных направлений транскраниальной магнитной стимуляции. Этот эффект обусловлен локальной стимуляцией мотонейронов в зоне передней прецентральной извилины и начинающихся от них моторных путей. При локальном транскраниальном воздействии

магнитного поля индуцируется ответ только тех скелетных мышц, чья зона топографического коркового представительства была простимулирована. Это дает возможность прицельного воздействия на мышечные группы. Многочисленные исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности стимуляции магнитным полем клеток головного мозга в лечении больных, перенесших инсульт [3, 23].

Появляются все больше экспериментальных работ по применению в постинсультной реабилитации программно-аппаратных комплексов [40]. Имеются доказательства, что систематическое целенаправленное повторение иллюзорных паттернов двигательной активности способствует активации сенсомоторных зон коры головного мозга, прежде всего, за счет механизмов нейропластичности [38]. Современный интерфейс способен фиксировать активные сигналы головного мозга, возникающие при визуальном представлении движения конечностей пациентом и подтвержденные инструментально электрическими импульсами от нейронов и передавать данные импульсы на внешнее устройство – экзоскелет [33].

Аппараты с биологической обратной связью (БОС) – современная система, позволяющая осуществлять коррекцию функциональных расстройств пациентов, перенесших инсульт, методом психофизиологического тренинга. Аппаратно-программный комплекс БОС осуществляет высокоточную регистрацию индивидуальных физиологических сигналов организма человека и с помощью внешней обратной связи подает информацию о состоянии физиологических процессов, что позволяет пациенту научиться контролировать физиологические параметры и закреплять эти навыки для дальнейшего использования их в повседневной жизни [2, 32].

Современные тенденции развития управленческих систем здравоохранения требуют максимального интегрирования, с одной стороны, эффективных, а с другой – ресурсосберегающих для отрасли технологий оказания медицинской помощи [17]. Использование дистанционных технологий в реабилитации постинсультных пациентов может существенно минимизировать потери (перепроизводство, ожидания, лишние движения и др.), описанные в системе бережливого производства [16].

Впервые общая характеристика основ медицинских отношений на территории РФ с применением современных технологий, а также понятийное раскрытие термина «телемедицина» и разъяснение особенностей получения информационного согласия пациента на проведение медицинских процедур с применением телекоммуникационных средств, даны в Федеральном законе №242 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» от 29.07.2017 [19].

На территории РФ находится 85 субъектов, в большинстве из которых имеются отдаленные и/или труднодоступные населенные пункты. Этот факт ставит ряд вопросов перед организаторами здравоохранения в обеспечении эффективной специализированной реабилитации всех нуждающихся, что особенно важно для маломобильных постинсультных пациентов, у которых в силу низкого уровня мотивации и отсутствия факторов, побуждающих пациента на регулярное выполнение восстановительных процедур, происходит регресс ранее восстановленных функций [24]. Поэтому организация адекватной медицинской реабилитации после инсульта является одним из приоритетных направлений системы здравоохранения [27].

Развитие методов дистанционной реабилитации с использованием современных технологий, включая использование телемедицины, позволит избежать перерывов между курсами реабилитации, охватить большую часть пациентов, которые не могут проходить реабилитацию в специализированных центрах. Это позволит поднять на качественно новый уровень эффективность восстановительного лечения, обеспечить пациента и его близких доступными методами для самостоятельной реабилитации. Подобные методы организации реабилитационных мероприятий получили широкое распространение в некоторых европейских странах. Так, в ФРГ при поддержке Федерального министерства здравоохранения с 2011 г. реализуются несколько программ оказания помощи больным, перенесшим инсульт, в отдаленном периоде: программа *Intensivierte Rehabilitations nachsorge*, интенсивное постреабилитационное наблюдение (IRENA), программа реабилитации «Длительная медицинская реабилитация с использованием Skype-технологий». Кроме того, имеется несколько региональных концепций, например, проект «*Strokemanager*» в городе Бад-Нойштад-ан-дер-Зале, основанный на использовании компьютерных технологий и возможностей телемедицины [37].

В России в настоящее время разработана и успешно реализуется лишь одна технология с использованием методов телемедицины [11, 29]. Дистанционно контролируемая реабилитация под руководством академика РАН Лядова К.В. Достоверно доказали, что подобный метод медицинской реабилитации способен существенно улучшить качество жизни пациента, перенесшего инсульт, а также способствовать адаптации пациента в привычных условиях.

Учитывая обратимость патофизиологических механизмов и относительную конвертируемость биохимических нарушений при инсульте, особо важное значения приобретает своевременное, адекватное и специфическое лечение на госпитальном этапе, а также постинсультная активная комплексная тактика на амбулаторном этапе [4, 10]. Однако в разных странах подходы регуляторных органов и/или сложившаяся практика по ведению больных, перенесших инсульт, несколько отличаются. Так, в РФ основным специалистом, занимающимся постинсультным диспансерным наблюдением, является невролог [37]. Аналогичная ситуация установлена в некоторых европейских странах (Нидерландах, Бельгия) и в Северной Америке (США, Канада), где практически всех больных с острым нарушением мозгового кровообращения ведут неврологи [7]. В скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Дания) людей, перенесших инсульт, наблюдают терапевты, а в Великобритании чаще всего – врачи общей практики [39].

В то же время опыт Тюменской области в отношении второго этапа реабилитации больных, перенесших инсульт, показывает необходимость комплексного ведения данной категории пациентов [18]. Работа специалистов мультидисциплинарной бригады, в штат которой входит невролог, кардиолог, физиотерапевт, медицинский психолог, врач и инструктор лечебной физической культуры, способствует к повышению реабилитационного потенциала в 15% по сравнению с традиционным подходом ведения данной категории пациентов.

## Заключение

Реабилитация больных, перенесших инсульт, требует организации системы оказания помощи с формированием мультидисциплинарного подхода по отношению к физическим, психологическим, социальным и правовым вопросам. Современные реабилитационные подходы включает активное использование различных компьютерных технологий, в том числе дистанционных программ и методик. Электронные информационные технологии могут, с одной стороны, эффективно внедряться в действующие комплексные программы реабилитации, а с другой – являться базовой частью новых восстановительных подходов реабилитологии постинсультных пациентов.

## Литература (references)

1. Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками // Под ред. Л.В. Стаховской. – М., 2017. – 208 с. [Alferova V.V., Belkin A.A., Voznyuk I.A. *Klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh s ishemicheskim insul'tom i tranzitonymi ishemicheskimi atakami*. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. – Moscow, 2017. – 208 p. (in Russian)]
2. Борисенко А.В., Беликов В.Г., Аркинд Г.Д. Применение приборов биологической обратной связи в комплексе реабилитации постинсультных больных // Предупреждение инвалидности и реабилитация инвалидов. – 1993. – С. 37-42. [Borisenko A.V., Belikov V.G., Arkind G.D. *Preduprezhdenie invalidnosti i rehabilitacija invalidov*. Disability Prevention and Rehabilitation of Disabled Persons. – 1993. – P. 37-42. (in Russian)]
3. Власова Д.Ю., Карпов С.М., Седакова Л.В. Нарушение когнитивных функций у больных в постинсультном периоде // Журнал Успехи современного естествознания. – 2013. – №9. – С. 126-127. [Vlasova D.Y., Karpov S.M., Sedakova L.V. *Zhurnal Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. Journal of Advances in Modern Natural Science. – 2013. – N9. – P. 126-127. (in Russian)]
4. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – №2. – С. 9-12. [Voznesenskaia T.G. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2009. – N2. – P. 9-12. (in Russian)]
5. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И. Неврология: национальное руководство. 2 изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 с. [Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I. *Nevrologija: nacional'noe rukovodstvo*. Neurology: national leadership. – Moscow: GEOTAR-Media, 2018. – 880 p. (in Russian)]
6. Доян Ю.И., Сидорова Ю.К., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF) // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т.19, №1. – С. 165-169. [Doyan Y.I., Sidorova Y.K., Kicherova O.A. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. Medical science and education of the Urals. – 2018. – V.19, N1. – P.165-169. (in Russian)]
7. Евзельман М.А. Актуальные проблемы мозгового инсульта // Альманах клинической медицины. – 2006. – №13. – С. 28-31. [Evezelman M.A. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of clinical medicine. – 2006. – N13. – P. 28-31. (in Russian)]

8. Епифанов В. А., Епифанов А.В. Реабилитация в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с. [Epifanov V.A., Epifanov A.V. *Reabilitacija v nevrologii*. Rehabilitation in neurology. – Moscow: GEOTAR-Media, 2015. – 416 p. (in Russian)]
9. Каменева Н.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне // Центральный научный вестник. – 2018. – Т.2, №43. – С. 8-11. [Kameneva N.N. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. Central Scientific Herald. – 2018. – V.2, N43. – P. 9-12. (in Russian)]
10. Каусова Г.К., Баяшова А.С. К вопросу реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №4. – С. 118-120. [Kausova G.K., Bayashova A.S. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2017. – N4. – P. 118-120. (in Russian)]
11. Кизеев М.В., Володеева Е.А., Нежкина Н.Н. и др. Дистанционно-контролируемая реабилитация в Ивановской области: организация и результаты // Курортная медицина. – 2017. – №4. – С. 80-83. [Kizeev M.V., Volodeeva E.A., Nezhkina N.N. i dr. *Kurortnaja medicina*. Spa medicine. – 2017. – N4. – P. 80-83. (in Russian)]
12. Костенко Е.В., Полунина Н.В., Кравченко В.Г. Медико-социальные аспекты комплексной реабилитации пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки // Медицинский совет. – 2018. – №1. – С. 124-128. [Kostenko E.V., Polunina N.V., Kravchenko V.G. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2018. – N1. – P. 124-128. (in Russian)]
13. Краснова-Гольева В.В., Гольев М.А. Виртуальная реальность в реабилитации после инсульта // Современная зарубежная психология. – 2015. – Т.4, №4. – С. 39-44. [Krasnova-Goleva V.V., Golev M.A. *Sovremennaja zarubezhnaja psihologija*. Electronic Journal «Modern Foreign Psychology». – 2015. – V.4, N4. – P. 39-44. (in Russian)]
14. Кром И.Л., Еругина М.В., Анников Ю.Г. Нормативно-правовое обеспечение организации реабилитационной помощи пациентам нейрохирургического профиля // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №2. – С. 101. [Krom I.L., Erugina M.V., Annikov Y.G. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2017. – N2. – P. 101. (in Russian)]
15. Кузнецов П.П., Чеботаев К.Ю., Узденов Б.И. Медицина и виртуальная реальность 21 века: создание синтетических сред, тренды, инновации // Врач и информационные технологии. – 2014. – №3. – С. 72-80. [Kuznetsov P.P., Chebotaev K.Y., Uzdenov B.I. *Vrach i informacionnye tehnologii*. Doctor and Information Technologies. – 2014. – N3. – P. 72-80. (in Russian)]
16. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н. и др. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №3. – С. 37-45. [Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S., Bagirov R.N. i dr. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Transbaikalian Medical Journal. – 2018. – N3. – P. 37-45. (in Russian)]
17. Курмангулов А.А., Фролова О.И., Соловьева С.В. Перспективы внедрения электронного обучения в образовательный процесс медицинского вуза // Высшее образование в России. – 2017. – №8-9. – С. 116-120. [Kurmangulov A.A., Frolova O.I., Solovyova S.V. *Vysshee obrazovanie v Rossii*. Higher education in Russia. – 2017. – N8-9. – P. 116-120. (in Russian)]
18. Лебедева Д.И., Туровина Е.Ф., Брынза Н.С. и др. Организация второго этапа реабилитации больных, перенесших инсульт, в областном лечебно-реабилитационном центре г. Тюмени // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, №3. – С. 106-108. [Lebedeva D.I., Turovinina E.F., Brynza N.S. i dr. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. Medical science and education of the Urals. – 2016. – V.17, N3. – P. 106-108. (in Russian)]
19. Пермякова А.Ю., Нагибина Е.А. Цифровизация экономики России на примере телемедицины // Наука и образование сегодня. – 2018. – №6. – С. 79-81 [Permyakova A.Y, Nagibina E.A. *Nauka i obrazovanie segodnja*. Science and education today. – 2018. – N6. – P. 79-81. (in Russian)]
20. Помников В.Г., Коробов М.В. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. – СПб: Гипократ, 2017. – 281 с. [Pomnikov V.G., Korobov M.V. *Spravochnik po mediko-social'noj jekspertize i reabilitacii*. Handbook of medical and social expertise and rehabilitation. – Saint-Petersburg: Hypocrates, 2017. – 281 p. (in Russian)]
21. Пономаренко Г.Н. Реабилитация инвалидов: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 736 с. [Ponomarenko G.N. *Reabilitacija invalidov: nacional'noe rukovodstvo*. Rehabilitation of persons with disabilities: national leadership. – Moscow: GEOTAR-Media, 2018. – 736 p. (in Russian)]
22. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 688 с. [Ponomarenko G.N. *Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina: nacional'noe rukovodstvo*. Physical and rehabilitation medicine: national leadership. – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 688 p. (in Russian)]
23. Пономаренко Г.Н., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальная магнитотерапия. – СПб.: Человек, 2016. – 288 с. [Ponomarenko G.N., Bolotova N.V., Raygorodsky Y.M. *Transkraniálnaja magnitoterapija*. Transcranial Magnetotherapy. – Saint-Petersburg: Man, 2016. – 288 p. (in Russian)]

24. Рахматуллина Э.Ф., Ибрагимов М.Ф. Принципы восстановительного лечения постинсультного двигательного дефицита // Практическая медицина. – 2012. – №2. – С. 66-70. [Rakhmatullina E.F., Ibragimov M.F. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2012. – N2. – P. 66-70. (in Russian)]
25. Романов А.И., Романов С.А. Размышления по поводу актуальных проблем клинической реабилитации (30-летний опыт работы) // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2013. – №3. – С. 50-53. [Romanov A.I., Romanov S.A. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Healthcare of the Russian Federation. – 2013. – N3. – P. 50-53. (in Russian)]
26. Романов А.И., Силина Е.В., Романов С.А. Общая и частная медицинская реабилитология: научно-методические и практические основы: Учебное пособие. – М.: ИД Дело РАНХиГС, 2017. – 504 с. [Romanov A.I., Silina E.V., Romanov S.A. *Obshhaja i chastnaja medicinskaja rehabilitologija: nauchno-metodicheskie i prakticheskie osnovy: Uchebnoe posobie*. General and private medical rehabilitation: scientific, methodological and practical bases: Textbook. – Moscow: ID Delo RANKHiGS, 2017. – 504 p. (in Russian)]
27. Скворцова В.И., Алексеева Г.С. Медикоорганизационные принципы различных методов реабилитации больных после инсульта. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2013. – 248 с. [Skvortsova V.I., Alekseeva G.S. *Medikoorganizacionnye principy razlichnyh metodov reabilitacii bol'nyh posle insul'ta*. Medico-organizational principles of various methods of rehabilitation of patients after a stroke. – Moscow: Sam Polygraphist, 2013. – 248 p. (in Russian)]
28. Скоромец А.А. Справочник врача-невролога. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 576 с. [Skoromts A.A. *Spravochnik vracha-nevrologa*. Directory of a neurologist. – Moscow: MEDpress-inform, 2017. – 576 p. (in Russian)]
29. Снопков П.С., Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Сидякина И.В. Дистанционная реабилитация: истоки, состояние, перспективы // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т.15, №3. – С. 141-145. [Snopkov P.S., Lyadov K.V., Sharovalenko T.V., Sidyakina I.V. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija*. Physiotherapy and rehabilitation. – 2016. – V.15, N3. – P. 141-145. (in Russian)]
30. Стаховской Л.В., Котова С.В. Инсульт. Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 400 с. [Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. *Insul't. Rukovodstvo dlja vrachej*. Stroke. A guide for doctors. – Moscow: Medical Information Agency, 2013. – 400 p. (in Russian)]
31. Суслиной З.А., Пирадова М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с. [Suslinoi Z.A., Piradova M.A. *Insult diagnostika, lechenie, profilaktika*. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. – Moscow: MEDpress-inform, 2008. – 288 p. (in Russian)]
32. Терентьева В.И. Индивидуализация психологической коррекции и терапии методом биологически обратной связи (БОС) // Вестник Восточно-Сибирской Открытой Академии. – 2013. – №7. – С. 16. [Terentyeva V.I. *Vestnik Vostochno-Sibirskoj Otkrytoj Akademii*. Bulletin of the East-Siberian Open Academy. – 2013. – N7. – P. 16. (in Russian)]
33. Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д. и др. Эффективность комплексной нейрореабилитации пациентов с постинсультным парезом руки с применением нейроинтерфейса "мозг-компьютер" + экзоскелет" // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44, №3. – С. 280-286. [Frolov A.A., Biryukova E.V., Bobrov P.D. i dr. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2016. – V.44, N3. – P. 280-286. (in Russian)]
34. Шаймарданова К.Р., Уразбахтина Ю.О. Некоторые аспекты использования систем виртуальной реальности для реабилитации пациентов с расстройствами равновесия // Современные научные исследования и разработки. – 2017. – №8. – С. 609-613. [Shaimardanova K.R., Urazbaktina Y.O. *Sovremennye nauchnye issledovanija i razrabotki*. Modern scientific research and development. – 2017. – N8. – P. 609-613 (in Russian)]
35. Шевелева Н.И., Абдрахманова А.О., Минбаева Л.С. Проблемы развития медицинской реабилитации в Республике Казахстан // Успехи современного естествознания. – 2015. – №6. – С. 77-81. [Sheveleva N.I., Abdrakhmanova A.O., Minbaeva L.S. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. Successes of modern natural science. – 2015. – N6. – P. 77-81 (in Russian)]
36. Шергешев В.И., Плясова Ю.В., Котов С.В. и др. Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде инсульта на основе механотерапии и когнитивной стимуляции с использованием планшетных технологий // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44, №3. – С. 369-375. [Shergeshev V.I., Pliasova U.V., Kotov S.V. i dr. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of clinical medicine. – 2016. – V.44, N3. – P. 369-375. (in Russian)]
37. Юнгехюльзинга Г.Я. Осложнения и последствия инсультов. Диагностика и лечение ранних и поздних нарушений функций. – М.: Эндреса: пер. с нем. / под ред. Стаховской Л.В., 2017. – 264 с. [Jungehulzinga G.Y. *Oslozhenija i posledstvija insul'tov. Diagnostika i lechenie rannih i pozdnih narushenij funkcij*. Complications and consequences of strokes. Diagnosis and treatment of early and late dysfunction. – Moscow: Endresa: 2017. – 264 p. (in Russian)]
38. Dimyan M.A., Cohen L.G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke // Nature Reviews Neurology. – 2011. – N7. – P. 76-85.

39. Donnan Q., Davis S. Neurologist, Internist of Strokologist? // Stroke. – 2003. – V.34, N1. – P. 2765.
40. Lin B.S., Pan J.S., Chu T.Y., Lin B.S. Development of a Wearable Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface // Journal of Medical Systems. – 2016. – V.40, N3. – P.71.
41. Miller E.L., Murray L., Richards L. et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association // Stroke. – 2010. – V.41, N10. – P.48-52.
42. Thieme H., Mehrholz J., Pohl M. Mirror therapy for improving motor function after stroke // Cochrane database of systematic reviews. – 2012. – V.12, N2. – P.101-103.
43. Vincent-Onabajo G.O. Sensitivity and responsiveness of the health-related quality of life in stroke patients-40 // Disability and Rehabilitation. – 2013. – V.1, N12. – P. 58-69.

### **Информация об авторах**

*Фахретдинов Виталий Вильевич* – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fahretdinov\_vv@mail.ru

*Брынза Наталья Семеновна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: brynzans@tyumsmu.ru.

*Курмангулов Альберт Ахметович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru



УДК 615.33:616 + 056.52

## ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

© Данилов А.И.<sup>1</sup>, Козлов С.Н.<sup>1</sup>, Вдовиченко В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

### Резюме

**Цель.** Представить результаты исследований, доказывающих влияние приема антибиотиков на развитие ожирения.

**Методика.** Работа выполнена в рамках изучения воздействия приема антибиотиков в долгосрочной перспективе на организм человека. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

**Результаты.** Метаболические и физиологические сдвиги в организме человека могут быть вызваны первичным нарушением микробиоты кишечника. Эпидемиологические исследования показали, что лечение антибиотиками в течение первых шести месяцев жизни может увеличить риск накопления избыточного веса в более старшем возрасте. Данный фактор не имеет прямого влияния на потребление калорий или на метаболизм макроорганизма, но оказывает существенное влияние на микробиом.

**Заключение.** Взаимопользные взаимодействия человека с собственными микроорганизмами могут быть изменены многими аспектами современного образа жизни, включая урбанизацию, международные путешествия, диетические изменения, а также прием антибиотиков. Результаты воздействия даже одного курса антибиотиков на специфические микробные популяции в естественных условиях может сохраняться в течение нескольких лет. Рациональное использование антибиотиков имеет первостепенное значение не только для уменьшения распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, но и для минимизации потенциально вредных долгосрочных метаболических последствий раннего воздействия антибиотиков.

**Ключевые слова:** ожирение, антибактериальная терапия, кишечная микробиота

## EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY

Danilov A.I.<sup>1</sup>, Kozlov S.N.<sup>1</sup>, Vdovichenko V.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Grodno state medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Belarus

### Abstract

**Objective.** To present the results of studies proving the effect of antibiotics on the development of obesity.

**Methods.** The work was carried out in the framework of studying the long-term effects of antibiotics on the human body. During the preparation, the published data in the scientific literature were used.

**Results.** Metabolic changes can be caused by primary microbiota disturbance, which is associated with modern changes in human physiology, which are initiated by external factors. Epidemiological studies have shown that antibiotic treatment during the first six months of life can increase the risk of overweight accumulation at a later age. This factor does not have a direct effect on calorie intake or on the metabolism of the host, but has a great influence on the microbiome.

**Conclusions.** Mutually beneficial interactions between humans and their own microorganisms can be altered by many aspects of modern lifestyles, including urbanization, international travel, dietary changes, and antibiotic use. The consistency of even one course of antibiotics on specific microbial populations in the wild can be maintained for several years. Prudent use of antibiotics is essential not only to reduce the spread of antibiotic-resistant organisms, but also to minimize the potentially harmful long-term metabolic effects of early exposure to antibiotics.

**Keywords:** obesity, antibacterial therapy, intestinal microbiota

## Введение

За последние десятилетия распространенность ожирения в мире достигла масштабов эпидемии. В 2013 г. 36,9% взрослых мужчин и 29,8% женщин имели избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Если негативные тенденции сохранятся, к 2025 году глобальная распространенность ожирения достигнет 18% среди мужчин и 21% среди женщин [1, 13].

Растущая распространенность детского ожирения является одной из самых больших проблем, с которыми сталкиваются педиатры. Согласно недавнему докладу в США, более одного из шести детей и подростков в возрасте от двух до девятнадцати лет страдают ожирением, и более одного из трех имеют избыточный вес [1].

В соответствии с данными современных исследований, триллионы бактерий, обитающих в кишечнике, участвуют в поддержании энергетического гомеостаза. Кишечные бактерии ферментируют неперевариваемые углеводы, синтезируют из них короткоцепочечные жирные кислоты и аминокислоты. При этом побочные продукты процесса бактериальной ферментации могут оказывать влияние на аппетит и повышать насыщение, путем модуляции метаболизма желчных кислот микробиота способна «управлять» алиментарным ожирением, «увеличивая» калорийность потребляемой пищи. Кроме того, бактерии кишечника могут воздействовать на вкусовые и диетические предпочтения индивидуума [18].

В связи с широким и не всегда обоснованным применением антибиотиков в клинической практике на сегодняшний день имеются четкие доказательства развития долгосрочных нежелательных реакций, вызываемых этими лекарственными средствами, включая изменения состава микробиоты кишечника и опосредованное через данные изменения потенциальное увеличение частоты случаев ожирения [15].

С другой стороны, установлена четкая связь между ожирением и повышенным риском развития сердечные-сосудистых, эндокринных, онкологических и других заболеваний [13]. Таким образом, необходимы срочные меры, направленные на обеспечение эффективной профилактики и лечения избыточного веса и ожирения.

Цель исследования – представить результаты исследований, доказывающих влияние приема антибиотиков на развитие ожирения.

### Влияние приема антибиотиков на изменение микробиоты кишечника

Учитывая механизм действия антибиотиков, логично, что терапия данной группой препаратов может оказывать существенное воздействие на микробиоту кишечника.

Исследование когорты датских женщин выявило, что более 40% из них хотя бы один раз получали антибиотик во время беременности. Установлено, что в дополнение к нарушению передачи микробиоты от матери к ребенку пренатально назначаемые антибиотики влияли на весовые коэффициенты новорожденных, повышали риск ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [6].

Назначение антибиотиков в неонатальном периоде оказывает значительное влияние на развитие микробиоты в начальном отделе кишечника. В исследовании девяти новорожденных, которым вводили ампициллин и гентамицина, воздействие антибиотиков было сопряжено с увеличением количества фекальных протеобактерий и снижением активности актинобактерий в возрасте четырех недель [17].

Формирование нормальной кишечной микробиоты младенца зависит от вертикальной передачи бактерий от матери во время родов. Следовательно, применение антибиотиков матерью во время беременности может повлиять на формирование нормального микробного пейзажа у ребенка и последующее увеличение его веса. При изучении 436 пар мать-ребенок было обнаружено повышение риска ожирения у ребенка на 84% (33-154%) в возрасте 7 лет, если мать получала антибиотики во втором или третьем триместре беременности [7].

В 10-месячном проспективном исследовании трех взрослых пациентов, получивших два курса ципрофлоксацина, было показано достаточно быстрое изменение микробиоты кишечника на фоне воздействия антимикробного препарата. Стабилизация состава микробиоты происходит через 10 месяцев, но уже в измененном состоянии [1].

Еще в одной работе было установлено, что применение кларитромицина и метронидазола для лечения инфекции *Helicobacter pylori* у шести пациентов приводило к сдвигам в кишечных микробных сообществах, причем изменения в составе микробиоты кишечника сохранялись до 4 лет после лечения [14].

Нарушения микробиоты кишечника могут происходить не только как результат лечения антибактериальными препаратами. Последние могут накапливаться в мясе животных и птицы, которое мы употребляем в пищу. При этом особенно опасно использование одних и тех же препаратов в животноводстве и в медицине, так как это способствует возникновению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [1].

Приведенные данные вызывают серьезные опасения, поскольку многие биохимические реакции в кишечнике опосредованы специфическими микробными популяциями, что может провоцировать развитие патологических процессов.

### **Связь приема антибиотиков и развития ожирения**

Анализ базы данных уровня антибиотикорезистентности в США в 2010 г., содержащей информацию о более чем 70% выписанных рецептов, продемонстрировал широкое использование антибиотиков, особенно в младенчестве и детстве. Экстраполяция данных показывает, что в возрасте 2 лет в среднем один американский ребенок получил почти три курса антибиотиков (в основном для лечения острых ушных инфекций и инфекций верхних дыхательных путей), около десяти курсов в возрасте до 10 лет и около 17 курсов в возрасте до 20 лет [3].

Современные эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о том, что воздействие антибиотиков в раннем периоде жизни связано с повышенным риском избыточного ожирения. Так, при исследовании более 28 тыс. пар мать-ребенок, проведенном в Дании, было установлено, что назначение антибиотиков детям в течение первых 6 месяцев связано с повышенным риском избыточного веса в возрасте 7 лет [1].

Исследование ALSPAC, в котором участвовало более 10 тыс. детей, рожденных в Великобритании, показало, что использование антибиотиков в течение первых 6 месяцев жизни было связано с увеличением индекса массы тела в возрасте 10, 20 и 38 месяцев [4].

Согласно результатам исследования, проведенного в Канаде, применение антибиотиков в течение первого года жизни, увеличивало вероятность того, что ребенок будет иметь избыточный вес в возрасте 9 лет и 12 лет, а также повышенное центральное ожирение (маркер метаболического синдрома). При этом проявился выраженный половой диморфизм, эффект которого проявлялся сильнее у мальчиков [12].

Исследование, проведенное в США в период 2001-2009 гг. с участием 65480 детей из Филадельфии, также показало связь между антибиотиками, применяемыми в ранний период жизни, и ожирением в детском возрасте. Сделав вывод о том, что повторное воздействие антибиотиков широкого спектра действия в возрасте от 0 до 23 месяцев связано с ожирением в раннем детстве, авторы исследования предположили, что сужение спектра действия назначаемых антибиотиков потенциально может быть изменчивым фактором риска формирования ожирения у детей [2].

Французские исследователи наблюдали 48 взрослых пациентов с диагнозом инфекционный эндокардит, которых сравнивали с такой же по численности группой пациентов без эндокардита, сопоставимых по полу и возрасту. У пациентов с инфекционным эндокардитом ИМТ определялся за один месяц до первых симптомов данного заболевания и через год после выписки из больницы. Величина ИМТ значительно увеличилась у пациентов, получавших ванкомицин в сочетании с гентамицином (В/Г) ( $p=0,03$ ), в то время как в контрольной группе, а также у пациентов, получавших другие антибиотики, она существенно не изменялась. У 17 пациентов из группы В/Г отмечено увеличение ИМТ более чем на 10%, а у 5 пациентов этой же группы развилось ожирение. Лечение В/Г было расценено как независимый предиктор увеличения ИМТ  $\geq 10\%$  ( $p=0,02$ ) [11].

Механизмы, с помощью которых антибиотики увеличивают показатели роста и веса, изучены недостаточно, хотя на этот счет было предложено несколько гипотез: питательные вещества могут эффективнее усваиваться по причине истончения кишечного эпителия и повышения его проницаемости; может уменьшаться количество или вообще устраняться микроорганизмы, ответственные за развитие и поддержание субклинических инфекций; может снижаться популяция бактерий, продуцирующих токсины; может изменяться активность бактериальных ферментов, которые улучшают эффективность метаболизма питательных веществ [5, 8-10, 16]

## Заключение

Открытие и введение в клиническую практику антибиотиков сыграло основную роль в увеличении продолжительности жизни людей в XX в. Благодаря возможности использования этих лекарственных средств удалось поставить под контроль большинство бактериальных инфекций и дать дополнительный импульс в развитии многих направлений современной медицины.

Вместе с тем, в настоящее время достаточно остро стоит проблема рационального применения антибиотиков. Так, в среднем, каждый американец получает около 30 курсов антибиотикотерапии за 40 лет жизни. Следует подчеркнуть, что рациональное применение антибиотиков имеет первостепенное значение не только для уменьшения распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, но и для минимизации потенциально вредных долгосрочных метаболических последствий раннего воздействия антибиотиков.

Побочные влияния лечения антибиотиками на кишечную микробиоту варьируют от быстропроходящей самостоятельно «функциональной» диареи до опасного для жизни псевдомембранозного колита. Несмотря на то, что долгосрочные последствия изменений кишечного микробного пейзажа человека выявить довольно сложно, в настоящее время подтверждено, что ряд хронических состояний нередко связаны с использованием антибиотиков в детстве и изменениями вследствие этого микробиоты кишечника.

Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании иммунитета и обмена веществ. В связи с этим, в случае воздействия внешних факторов, в том числе приема антибиотиков, представляется необходимой своевременная коррекция патологических изменений в составе микроорганизмов, колонизирующих кишечник, путем приема пробиотиков.

Негативные последствия ожирения для здоровья, такие как повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, поражение опорно-двигательного аппарата и психосоциальные проблемы, могут проявляться уже в детстве и усугубляться в дальнейшем по мере увеличения возраста. В связи с этим, необходима разработка эффективной стратегии снижения риска ожирения, что в свою очередь зависит от лучшего понимания факторов, участвующих в его развитии.

## Литература (references)

1. Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Ожирение, антибиотики и кишечная микробиота – какова связь? // Лечащий врач. – 2019. – №3. – С. 84-92. [Plotnikova E.Y., Krasnov O.A. *Lechashchij vrach*. Attending physician. – 2019. – N3. – P. 84-92. (in Russian)]
2. Andrade M.J., Jayaprakash C., Bhat S. et al. Antibiotics-induced obesity: a mitochondrial perspective // Public Health Genomics. – 2017. – V.20. – P.257-273.
3. Azad M.B., Bridgman S.L., Becker A.B., Kozyrskyj A.L. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity // Internal Journal of Obesity. – 2014. – P.1-9.
4. Bailey L.C., Milov D.E., Kelleher K et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity // JAMA Pediatrics. – 2014. – V.168(11). – P. 1063-1069.
5. Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea // Best practice and research clinical gastroenterology. – 2004. – V.18. – P.337-352.
6. Broe A., Pottegard A., Lamont R.F., et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category, and demographics // BJOG. – 2014. – V.121. – P. 988-996.
7. Cho I., Yamanishi S., Cox L. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity // Nature. – 2012. – V.488. – P. 621-626.
8. Feighner S.D., Dashkevich M.P. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency, and bacterial cholyltaurine hydrolase activity // Applied and environmental microbiology. – 1987. – V.53. – P. 331-336.
9. Franck T., Herve R., Jean-Paul Casalta. et al. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity // PLoS One. – 2010. – V.5(2). – P. e9074.
10. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity // New England Journal of Medicine. – 2014. – V. 371. – P. 2526-2528.
11. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // Science. – 2012. – V.336. – P.1268-1273.

12. Murphy R., Stewart A.W., Braithwaite I. et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study // Internal Journal of Obesity. – 2013. – V.38. – P. 115-119.
13. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: a systematic analysis // Lancet. – 2014. – V.384(9945). – P. 766-781.
14. Parikh N.I., Pencina M.J., Wang T.J. et al. Increasing trends in incidence of overweight and obesity over 5 decades // American Journal of Medicine. – 2007. – V.120(3). – P. 242-50.
15. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infectious Disease. – 2001. – V.1. – P. 101-114.
16. Ternak G. Antibiotics may act as growth/obesity promoters in humans as an inadvertent result of antibiotic pollution? // Medical Hypotheses. – 2005. – V.64. – P. 14-16.
17. Trasande L., Blustein J., Liu M., Corwin E. et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass // Internal Journal of Obesity. – 2013. – V.37. – P. 16-23.
18. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. – 2012. – V.489(7415). – P. 242-249.

### **Информация об авторах**

*Данилов Андрей Игоревич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Козлов Сергей Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

*Вдовиченко Владимир Петрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*УДК 615.453.62; 615.356*

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ ВИТАМИНА D<sub>3</sub>**

© Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Кульгав Е.А., Крымова А.А.

*ПМФИ – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357500, Пятигорск, пр. Калинина, 11*

*Резюме*

**Цель.** Изучить физико-химические и фармако-технологические свойства субстанции витамина D<sub>3</sub> и перспективы получения на ее основе специализированных таблетированных лекарственных форм.

**Методика.** В процессе работы проводились исследования по изучению физико-химических и фармако-технологических свойств субстанции по методикам, описанным в ГФ XIII и ГФ XIV; по ГОСТ 8074-82 «Микроскопы инструментальные. Типы, основные параметры и размеры. Технические требования»; по национальному стандарту GB/T 16913.3-1997 «Методы определения характеристик пыли. Часть 3. Определение насыпной плотности. Метод натуральной насыпной массы».

**Результаты.** В ходе работы изучены физико-химические и фармако-технологические свойства субстанции витамина D<sub>3</sub>, сформулированы правила изготовления лекарственных форм с использованием субстанции витамина D<sub>3</sub> и предложены некоторые вспомогательные вещества для получения твердых лекарственных форм на основе витамина D<sub>3</sub>.

**Заключение.** Согласно проведенным исследованиям субстанция витамина D<sub>3</sub> соответствует требованиям ГФ XIII и XIV. Будущие исследования будут направлены на изучение взаимодействий данной субстанции с другими действующими и вспомогательными веществами, на разработку составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D.

*Ключевые слова:* витамин D<sub>3</sub>, прессуемость, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, гранулометрический состав

**STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF THE SUBSTANCE OF VITAMIN D<sub>3</sub>**

Gutnova T.S., Kompantsev D.V., Kulgav E.A., Krymova A.A.

*PMFI – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., 357500, Pyatigorsk, Russia*

*Abstract*

**Objective.** To study the physico-chemical and pharmaco-technological properties of the substance of vitamin D<sub>3</sub> and the prospects for obtaining on its basis specialized tablet dosage forms.

**Methods.** Studies were carried out to analyze the physicochemical and pharmaco-technological properties of the substance according to the methods described in GF XIII and GF XIV; GOST 8074-82 "Instrument microscopes. Types, basic parameters and dimensions. Technical requirements"; according to the national standard GB/T 16913.3-1997 "Methods for determining the characteristics of dust. Part 3. Determination of bulk density. Method of natural bulk mass".

**Results.** In the course of the study, the physicochemical and pharmaco-technological properties of the substance of vitamin D<sub>3</sub> were assessed, rules for the manufacture of dosage forms with vitamin D<sub>3</sub> were formulated, and some auxiliary substances were proposed for the preparation of solid dosage forms based on vitamin D<sub>3</sub>.

**Conclusion.** According to the research, the substance of vitamin D<sub>3</sub> meets the requirements of GF IIIХ and XIV. Future research will be focused on the study of the interactions of this substance with other active and auxiliary substances, on the development of formulations and technology of specialized tablet preparations based on vitamin D.

*Keywords:* vitamin D<sub>3</sub>, compressibility, flowability, angle of repose, bulk density, particle size distribution

## Введение

Технологические и физико-химические свойства порошковых субстанций имеют ключевое значение при разработке состава и технологии таблетированных форм. От них также зависят биофармацевтические свойства готовой продукции (биодоступность). Для каждого таблетированного лекарственного вещества, в зависимости от совокупности характеристик физико-химических и технологических свойств, определяющих способность к таблетированию, выбираются соответствующая технологическая схема и условия производства [1, 4, 7]. Технологические характеристики порошков используются в фармацевтической промышленности для осуществления массового контроля всех поступающих в производство лекарственных субстанций.

Цель исследования – изучение технологических свойств субстанции витамина D<sub>3</sub>, производства «SWEDLIGT AB» (Транос, Швеция), для разработки составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D.

## Методика

Гранулометрический (фракционный) состав. Определение проводили путем просеивания 100,0 г субстанции витамина D<sub>3</sub> через набор сит, состоящий из 3 сит с диаметром ячеек 0,75; 0,5 мм и 0,25 мм. Набор герметично закрывали кожухом. Просеивали на виброустановке с числом колебаний 340-360/мин в течение 5 мин. Операцию повторяли 3 раза и рассчитывали средние значения массы вещества прошедшего через сито определенного диаметра.

Форма и размер частиц. Форму и размер частиц определяли на оптическом микроскопе БИОМЕД-1, с диапазоном увеличений от 4-х до 64-х крат, и стереоскопическом панкратическом микроскопе «Альтами СМ0655-Т», с диапазоном увеличений от 6-х до 110-х, (по ГОСТ 8074-82 «Микроскопы инструментальные. Типы, основные параметры и размеры. Технические требования»). Микроскоп «Альтами СМ0655-Т» оборудован специальной цифровой камерой «Альтами UCМOSO3100КРА», которая позволяет передавать изображение объекта исследования на компьютер. Анализ проводили по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» ГФ XIV издания.

Около 10 мг изучаемого порошка помещали на предметное стекло, смачивали вазелиновым маслом и накрывали покровным стеклом. Микропрепарат изучали при увеличении 36-х и 40-х, фотографировали полученные изображения.

Растворимость субстанции. Субстанция витамина D<sub>3</sub> представляет собой белые микросферы, не растворимые в воде и растительном масле, хорошо растворимы в органических растворителях тяжелее этанола (в этиловом спирте 95% не растворим), чувствительны к действию света и кислорода воздуха, особенно при нагревании [1, 3, 6]. При взаимодействии 1,0 субстанции и 30 мл очищенной воды образуется устойчивая опалесцирующая эмульсия. Анализ был проведен согласно методике, описанной в ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» ГФ XIV издания.

Угол естественного откоса. Определение угла естественного откоса проводили на специальном приборе «Измерительное оборудование угла естественного откоса DF-1-05», соответствующий государственному стандарту Китайской Народной Республики GB/T16913-2008. Воронка измерительного прибора состоит из нержавеющей стали с диаметром отверстия 5 мм.

Измерения проводили в 3 повторениях (по методике изложенной в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV издания) при помощи угломера в 3 плоскостях и выражали в угловых градусах.

Степень сыпучести. Определяли на приборе для измерения угла естественного откоса, по методике, изложенной в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ XIV издания. Это время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера. Проводили 3 последовательных определения и рассчитывали среднее значение, выраженное в секундах.

Измерение проводили при разных условиях: в первом случае использовали воронку диаметром 5 мм без воздействия вибрации; во втором случае диаметр воронки составил 10 мм, испытание проводили на виброустановке.

Определение остаточной влажности проводили на приборе «Элвиз-2С» – анализаторе влажности. Прибор имеет программный блок позволяющий автоматизировать процесс измерения остаточной влажности образца. Перед началом работы он настраивается на автоматический режим, после чего запускается программа высушивания, которое происходит под действием инфракрасной лампы, смонтированной в крышку прибора. По окончании процесса автоматически рассчитанные параметры выводятся на цифровой дисплей, производятся расчеты и на алфавитно-цифровой индикатор выводятся результаты измерения: процентное содержание влаги или процентное содержание сухого вещества в образце.

Определение плотности. Исследование проводили на приборе «Измеритель естественной плотности укладки DF-1-03», соответствующий национальному стандарту GB/T 16913.3-1997 «Методы определения характеристик пыли. Часть 3. Определение насыпной плотности. Метод натуральной насыпной массы». Прибор состоит из воронки (диаметр 12,7 мм), бункерного стержня из нержавеющей стали и измерительного цилиндра из нержавеющей стали объемом 100 мл.

Навеску образца 100,0 г. загружают в воронку, предварительно закрытую стопорным стержнем. Далее убирают стержень, для того чтобы образец в воронке вытек в измерительный цилиндр. Проводили 3 измерения, после каждого определения измеряли массу образца в измерительном цилиндре. Масса пустого измерительного цилиндра равна 209,662 г.

Прессуемость исследуемой субстанции определяли на приборе «Пресс гидравлический ПГПР №222» с усилием в 4 тонны. Прессуемость оценивается по прочности таблеток на сжатие и выражается в абсолютных величинах в мПа или через коэффициент прессуемости, который выражается отношением массы таблетки к ее высоте.

Для определения коэффициента прессуемости навеску материала, которая составляла 0,4 и 0,6 г, прессовали в матрице 10 или 12 мм соответственно, на гидравлическом прессе [4] при давлении 4,14 мПа. Полученные таблетки взвешивали на аналитических весах, для определения массы таблетки; высоту таблеток определяли с помощью микрометра. Коэффициент прессуемости вычисляли по формуле:

$$K_{np} = \frac{m}{h}$$

где  $m$  – масса таблетки, г;  $h$  – высота таблетки, мм

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования проводили определение гранулометрического (фракционного состава). Согласно данным, представленным в табл. 1, данная порошкообразная масса состоит из 3-х фракций. Преобладает фракция с размером частиц менее 0,25 мм.

Порошкообразная масса содержит более 70% мелкой фракции (размер частиц менее 0,2 мм), что может быть причиной плохой дозируемости, поэтому необходимо проводить направленное укрупнение частиц таких смесей [5], т.е. грануляцию. Если мелкой фракции содержится до 15%, возможно использование метода прямого прессования.

Далее изучали форму и размер частиц представленной субстанции. Результаты исследования представлены на рис. 2 и 3. Согласно ГФ РФ XIV (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» (стр. 561-566) частицы субстанции представляют собой микросферы с эквивалентным диаметром (диаметр окружности, площадь которой равна площади проекции частицы) равным от 0,1 до 0,5 мм. Поверхность частиц – шероховатая, частицы непрозрачные и без каких-либо включений. Что позволяет предположить, что в процессе получения кристаллов, субстанция была очищена в



достаточной степени и в толще кристаллической решётки нет инородных включений. Исследования формы и размера частиц субстанции дает возможность сделать вывод о том, что данная субстанция витамина D<sub>3</sub> обладает одной из важнейших свойств кристаллических веществ – однородностью (свойства кристаллов одинаковы во всех его точках). Но, абсолютной однородности практически не бывает, потому что реальные кристаллы очень часто содержат постоянные примеси и включения, искажающие их кристаллические решетки [2].

Таблица 1. Результаты определения гранулометрического состава субстанции витамина D<sub>3</sub>

d ячеек	I	II	III	Σ
0,75	-	-	-	-
0,5	0,033	0,037	0,040	0,036
0,25	25,101	24,910	24,741	24,92
менее 0,25	74,588	75,009	74,328	74,64

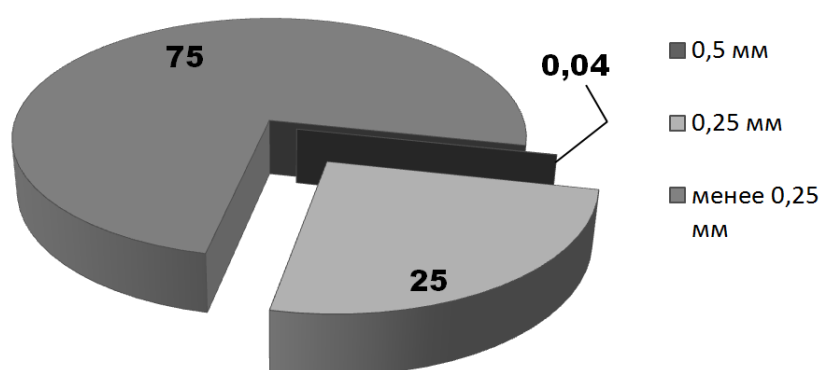


Рис. 1. Фракционный состав субстанции витамина D<sub>3</sub>, %

Следующим шагом было определение угла естественного откоса и степени сыпучести. Навеска образца составила 50,0 г. Результаты представлены в табл. 2. Средний угол естественного откоса составил 29,2°, что характерно для хорошо сыпучих материалов.

Навеска образца для определения степени сыпучести составила 50,0 г. На основании значений двух последних определений можно сделать вывод о том, что субстанция витамина D<sub>3</sub>, согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ РФ XIV издания, обладает очень хорошей сыпучестью. Эта характеристика объясняется тем, что кристаллы витамина D<sub>3</sub> имеют сферическую конфигурацию.

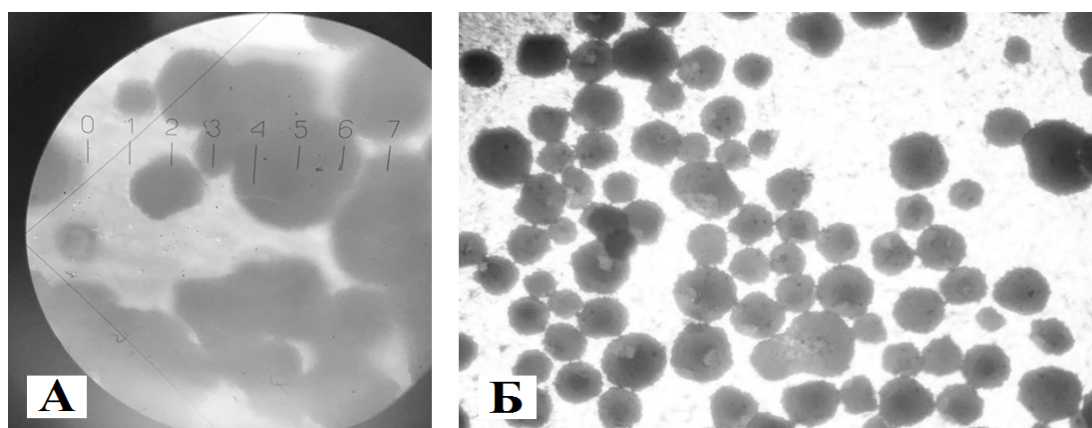


Рис. 2. Снимки субстанции витамина D<sub>3</sub>, полученные с оптического микроскопа «БИОМЕД-1» ×40 (А) и с микроскопа «Альтами СМ0655-Т» ×36 (Б)

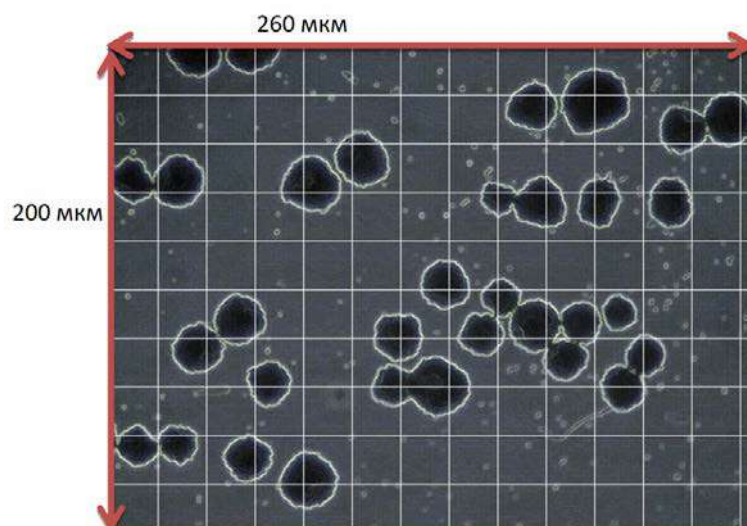


Рис. 3. Снимок субстанции витамина D<sub>3</sub>, полученный с использованием микроскопа «Альтами СМ0655-Т» ×40

Таблица 2. Результаты измерений угла естественного откоса субстанции Вит. D<sub>3</sub>

№ п/п	I	II	III	Σ	Σ среднее
1	30°	30°	30°	30°	29,2°
2	31°	29°	29°	29,7°	
3	28°	28°	28°	28°	

Навеска образца для определения остаточной влажности до сушки составила 3,0 г. после испарения влаги – 2,864. Содержание влаги в образце составило 4,41%. Исследование проводили при температуре 105°С. Время экспозиции – 06 мин. 20 с. Полученная величина процентного содержания влаги в анализируемом объекте соответствует сертификату качества субстанции витамина D<sub>3</sub>, согласно которому, потеря в массе при высушивании должна составлять не более 6% при прочих равных условиях. Результаты измерения плотности образца представлены в граммах:

$$\begin{array}{l}
 m_1 - 62,236 \\
 m_2 - 62,243 \\
 m_3 - 62,140
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \nearrow \\
 \longrightarrow \\
 \nearrow
 \end{array}
 \Sigma 62,206$$

Плотность рассчитывали по формуле:

$$\rho^o = \left( \frac{1}{3} (m_1 + m_2 + m_3) \right) / V, \text{ где}$$

$\rho^o$  – плотность образца, г/см<sup>3</sup>;

$m_1, m_2, m_3$  – масса образца, г;

$V$  – объем измерительного цилиндра, мл

Согласно вышеизложенной формуле и массам образца – плотность субстанции витамина D<sub>3</sub> составила 0,6221 г/см<sup>3</sup>. Соответственно, субстанцию витамина D<sub>3</sub> необходимо смешивать с близкими по величине плотности компонентами таблетуемой массы. При большой разнице плотностей наблюдается неравномерное распределение частиц и наступает расслоение таблетуемой массы.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс выбирают технологию таблетирования (рис. 4).

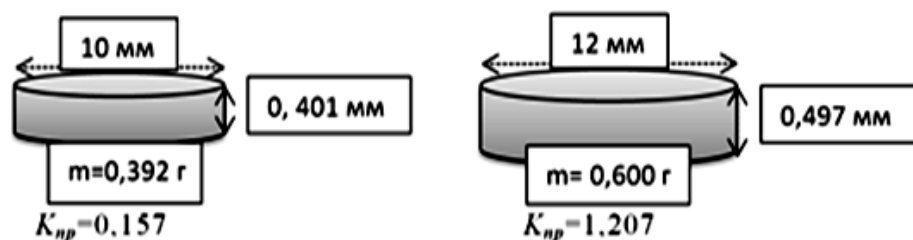


Рис. 4. Макет полученных таблеток (диаметром 10 и 12 мм соответственно) с указанием коэффициента прессуемости.

Установлено, что для веществ с прочностью таблеток более 40 мПа применяются чистые растворители для процесса грануляции; если же это крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью, то они прессуются непосредственно, т.е. прямым прессованием.

## Выводы

1. Результаты определения физико-химических и фармако-технологических свойств, позволяют сделать вывод о том, что субстанция витамина D<sub>3</sub> соответствует сертификату качества и нормативной документации; субстанция достаточно очищена и в толще кристаллической решетки нет инородных включений, обладает хорошей сыпучестью и однородностью.
2. Для получения таблетированного препарата витамина D<sub>3</sub> целесообразно использовать метод предварительного влажного гранулирования, который позволит получить таблетки хорошего качества. При этом субстанцию витамина D<sub>3</sub> необходимо смешивать со вспомогательными веществами с плотностью близкой к величине плотности субстанции. При соблюдении рекомендаций и правил производства, полученные таблетки должны отвечать показателям качества и требованиям нормативной документации.

## Литература (references)

1. Алексеев К.В., Суслина С.Н. Фармацевтическая технология: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2016. – 411 с. [Alekseev K.V., Suslina S.N. *Farmaceuticheskaya tekhnologiya: uchebnoe posobie*. Pharmaceutical technology: textbook. – Rostov-na-Donu: Feniks, 2016. – P. 411. (in Russian)]
2. Картонова Л.В. Основы кристаллографии: учебное пособие; Владим. гос. ун-т им. А.Г. и Н.Г. Столетовых.– Владимир, 2015. – 80 с. [Kartonova L.V. *Osnovy kristallografiy: uchebnoe posobie*. Basics of crystallography: textbook. – Vladimir, 2015. – P. 80. (in Russian)]
3. Компанцев Д.В., Гутнова Т.С., Шаталова Т.А. Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – №4. – С. 43-54. [Kompancev D.V., Gutnova T.S., SHatalova T.A. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2018. – N4.– P. 43-54. (in Russian)]
4. Мичник Л.А., Мичник О.В., Кузнецов А.В. и др. Производство лекарственных препаратов в условиях крупных и малых фармацевтических предприятий. (Сборы. Порошки. Таблетки. Мази. Пластыри. Карандаши. Суппозитории. Лекарства для инъекций и инфузий. Глазные лекарственные формы. Ветеринарные, косметические, гомеопатические средства): учебное пособие по фармацевтической технологии: 8 семестр. – Пятигорск, 2012. – 424 с. [Michnik L.A., Michnik O.V., Kuznetsov A.V. i dr. *Proizvodstvo lekarstvennyh preparatov v usloviyah krupnyh i malyh farmacevticheskikh predpriyatij*. (Sbory. Poroshki. Tabletki. Mazi. Plastyri. Karandashi. Suppozitorii. Lekarstva dlya in"ekcij i infuzij. Glaznye lekarstvennye formy. Veterinarnye, kosmeticheskie, gomeopaticheskie sredstva): uchebnoe posobie po farmacevticheskoy tekhnologii: 8 semestr. Production of drugs in the conditions of large and small pharmaceutical enterprises. (Fees. Powders. Tablets. Ointments. Plasters. Pencils. Suppositories. Medicines for injections and infusions. Eye dosage forms. Veterinary, cosmetic, homeopathic remedies): textbook on pharmaceutical technology: 8 semester. – Pyatigorsk, 2012. – P. 424. (in Russian)]

5. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жилякова Е.Т. и др. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы. Научные ведомости. – 2010. – №22(93). – С. 77-80. [Halikova M.A., Fadeeva D.A., Zhilyakova E.T. i dr. *Opređenje tehnologičeskikh pokazatelej gidroksipropilmetilcellulozy. Determination of technological parameters of hydroxypropyl methylcellulose.* – Nauchnye vedomosti. – 2010. – N22(93). – P. 77-80. (in Russian)]
6. Химическая Энциклопедия. – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/770.html> [*Himicheskaya Enciklopediya. Chemical Encyclopedia.* – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/770.html> (in Russian)]
7. Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства. Электронный учебник. – 2014. – <https://www.twirpx.com/file/717690/> [Chueshov V.I. *Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva. Elektronnyj uchebnik.* Technology of industrial drugs. Electronic textbook. – 2014. – <https://www.twirpx.com/file/717690/> (in Russian)]

### Информация об авторах

*Гутнова Таисия Скандарбековна* – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tgutnova@mail.ru](mailto:tgutnova@mail.ru)

*Компанцев Дмитрий Владиславович* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [d.v.kompancev@pmedpharm.ru](mailto:d.v.kompancev@pmedpharm.ru)

*Кульгав Елена Александровна* – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [elena.kulgav.72@mail.ru](mailto:elena.kulgav.72@mail.ru)

*Крымова Анна Александровна* – студентка ПМФИ филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [an\\_krymova@mail.ru](mailto:an_krymova@mail.ru)

УДК 615.15

## АНАЛИЗ ПРИЧИН КОНФЛИКТОВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

© Ворожцова Е.С., Солонинина А.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

### Резюме

**Цель.** Целью исследования явилось изучение и систематизация причин конфликтов в аптечных организациях, возникающих между пациентами и фармацевтическими работниками.

**Методика.** Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе был использован метод анкетирования с использованием разработанных авторами анкет для установления мнений фармацевтических специалистов и пациентов о возможных конфликтах и их последствиях в аптечных организациях. В исследовании приняли участие 385 фармацевтических работников и 385 пациентов аптечных организаций г. Перми. На втором этапе для более полного изучения причин конфликтов в аптечных организациях (с точки зрения пациентов), было проведено изучение методом документального анализа 619 записей 153 книг «Отзывов и предложений» аптечных организаций г. Перми.

**Результаты.** В результате анализа причин конфликтов в аптечных организациях с точки зрения фармацевтических специалистов и пациентов установлено, что в случае возникновения конфликта более половины пациентов уйдут, не совершив покупки и более трети пациентов не вернуться в эту аптечную организацию. Анализ позволил выявить и систематизировать основные причины конфликтов в аптечных организациях. Определена одна из самых распространенных причин конфликта – возврат (обмен) ранее приобретенного товара в аптечную организацию.

**Заключение.** Авторами установлены и систематизированы основные причины конфликтных ситуаций в аптечных организациях. Выявлены риски для организации в ситуации конфликта с пациентом. Рассмотрена самая распространенная причина конфликта в аптечной организации – возврат (обмен) ранее приобретенного товара.

**Ключевые слова:** конфликт в аптечной организации, причины конфликтов, возврат (обмен) ранее приобретенного товара, конфликтологическая компетентность, управление конфликтами, фармацевтический специалист

## ANALYSIS OF CAUSES OF CONFLICTS IN PHARMACIES

Vorozhtsova E.S., Soloninina A.V.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of this study was to investigate and systematize the causes of conflicts in pharmacies that arise between patients and pharmacists.

**Methods.** The study was conducted in two stages. At the first stage, the questionnaire method was used. The questionnaires were developed by the authors to determine the opinions of pharmacists and patients about possible conflicts and their consequences in pharmacies. 385 pharmacists and 385 patients of pharmacies in Perm completed questionnaires. At the second stage, the authors used the method of documentary analysis for a more complete research of the causes of conflicts in pharmacies (from the patients' point of view). The authors studied 619 records of 153 books of "Reviews and Suggestions" from Perm pharmacies.

**Results.** As a result, it was established that if a conflict in a pharmacy occurs, more than half of the patients will leave the pharmacy without a purchase, and more than a third of the patients will not return to this pharmacy again. The analysis made it possible to identify and systematize the main causes of conflicts in pharmacies. One of the most common causes of the conflict in pharmacy – the return (exchange) of previously purchased products was identified.

**Conclusion.** The authors have established and systematized the main causes of conflicts in pharmacies. The authors identified risks for the pharmacy in conflicts with the patients. The most common cause of conflict in a pharmacy – the return (exchange) of previously purchased products was determined.

*Keywords:* conflict in a pharmacy, causes of conflict, return (exchange) of previously purchased products, conflict competence, conflict-management, pharmacist

## **Введение**

Конфликт в аптечной организации между фармацевтическим специалистом и пациентом явление уникальное. Последствия таких конфликтов можно разделить на три группы: последствия для пациентов, для сотрудников и для организации в целом. Разразившийся в аптечной организации конфликт может оказать негативное влияние на результаты лечения пациента вследствие снижения их доверия к фармацевтическим работникам, привести к ухудшению их эмоционального состояния, снижению качества фармацевтической помощи. Для фармацевтических работников постоянно возникающие конфликты на рабочем месте могут стать причиной стресса, который, в свою очередь, может привести к эмоциональному выгоранию, ухудшению физического и психологического здоровья, смене места работы и/или рода занятий. В свою очередь организация может понести имиджевые и финансовые потери, а также потерю опытных сотрудников [1].

Возникновение конфликтных ситуаций в аптечной организации влечет нарушение основной задачи аптечной организации – оказание квалифицированной фармацевтической помощи пациенту. В этой связи представляется актуальным рассмотреть основные причины возникновения и развития конфликтов в аптечных организациях.

Конфликт, как любое явление, имеет свои причины. Причинами конфликта называют явления, события, факты, ситуации, которые предшествуют конфликту и, при определенных условиях деятельности субъектов социального взаимодействия, вызывают его. Причины конфликтов в психологической литературе принято подразделять на общие и частные. К общим причинам относятся социально-политические и экономические, социально-демографические, социально-психологические и индивидуально-психологические причины. Под частными причинами понимаются неудовлетворительные коммуникации и неудовлетворенность условиями деятельности и прочее в конкретной отрасли или организации, в частности [3]. Основные причины конфликтов в организации подразделяют на две группы: организационные (связанные с организацией трудового процесса) и личностные (связанные с личностью оппонентов) [5].

Отечественными авторами приводят следующие причины конфликтов в аптечных организациях: «разное восприятие людьми целей, ценностей и интересов» [8], непрофессиональное обслуживание, отсутствие сдачи и пр. [4]. Однако отсутствует какая-либо систематизация причин конфликтов, возникающих в аптечных организациях.

Целью исследования явилось изучение и систематизация причин конфликтов в аптечных организациях, возникающих между пациентами и фармацевтическими работниками.

## **Методика**

Проведено изучение мнения о причинах конфликтов в аптечных организациях методом анкетирования, в котором приняли участие 385 фармацевтических работников г. Перми в возрасте от 21 года до 56 лет со стажем профессиональной деятельности от 0,1 года до 37 лет, а также 385 пациентов аптечных организаций г.Перми в возрасте от 18 до 78 лет.

Для более полного понимания причин конфликтов в аптечных организациях, нами было проведено изучение записей в 200 книгах «Отзывов и предложений» (далее книги отзывов и предложений) аптечных организаций г. Перми. Некоторые книги отзывов и предложений не содержали никаких записей от посетителей (13% от общего числа книг), 10,5% книг содержали только благодарности, поэтому дальнейший анализ проводился по результатам 619 записей 153 книг отзывов и предложений (76,5% от общего числа книг).

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Учитывая, что в конфликте, происходящем в аптечной организации, участвуют, как минимум, две стороны: пациент и фармацевтический работник, нами было проведено изучение мнений обеих сторон конфликта. Безусловно, руководитель аптечной организации также может быть вовлечен в конфликт, но его роль, скорее, медиативная. «Медиация (от лат. *medius* – занимающий середину

между двумя точками зрения) – это процедура примирения конфликтующих сторон путем их вступления в добровольные переговоры с помощью третьей стороны – посредника (медиатора), оказывающего содействие для урегулирования спора» [9]. Поэтому изучение мнения руководителей в рамках данного исследования не проводилось.

Проведенный анализ результатов анкетирования показал, что у фармацевтических работников конфликтные ситуации чаще возникают с пациентами (94%), основные причины которых представлены на рис. 1.



Рис. 1. Причины конфликтных ситуаций в аптечной организации (по мнению фармацевтических работников)

Как видно из рисунка, самой распространенной причиной конфликтов с пациентами фармацевтические работники называли ситуацию возврата (обмена) ранее приобретенного товара (28,1%). На втором месте по частоте отмечена причина – «поведение пациента» (21,0%), на третьем месте – отсутствие в аптечной организации нужного товара (11,9%).

Анализ частоты конфликтных ситуаций позволил установить, что у 52,5% респондентов хотя бы раз случались конфликтные ситуации в аптечных организациях. Часто вступают в конфликт с фармацевтическим работником 3,1% опрошенных. Такая частота возникновения конфликтных ситуаций в аптечных организациях может являться следствием неумения фармацевтических работников прогнозировать и предотвращать конфликтные ситуации, а также осознанным стремлением некоторых пациентов вступать в открытый конфликт.

При возникновении конфликтных ситуаций в аптечных организациях более половины пациентов (55,3%) предпочитают уйти, не совершив покупки. Не вернутся в аптечную организацию, где произошел конфликт, 38,2% респондентов. Таким образом, конфликтные ситуации между фармацевтическим работником и пациентом могут серьезно повлиять на покупательскую лояльность, имидж и финансовые результаты аптечной организации. Проведенный анализ причин конфликтных ситуаций в аптечных организациях, по мнению пациентов, представлен на рис. 2.

Как видно из рисунка, самой распространенной причиной своего недовольства пациенты называют некомпетентность фармацевтического работника (23,8%). Под некомпетентностью фармацевтического работника опрошенные пациенты понимали некорректное, непрофессиональное обслуживание, нарушение кассовой дисциплины («обсчитали») и пр.

Следует отметить, что при нежелании одной из сторон разбираться в причинах конфликта или признавать свою вину, второй стороне конфликта «приписываются» качества или причины ей несвойственные. Так, фармацевтические работники склонны считать причиной случившегося конфликта «поведение пациента», а пациенты, в свою очередь, обвиняют работников аптечных организаций в непрофессионализме. Тем не менее, следует отметить, что ситуации, связанные с ошибками и специалистов и пациентов, также имеют место.

Второй по частоте причиной конфликта респонденты назвали отсутствие нужного товара аптечного ассортимента (18,8%), на третьем месте – не предоставление необходимой информации (13,4%). Среди иных причин конфликтов пациенты называли нежелание фармацевтического

работника разделить упаковку товара, неудовлетворительная работа терминала для оплаты банковскими картами и пр.



Рис. 2. Причины конфликтных ситуаций в аптечной организации (по мнению пациентов)

Одним из способов исследования мнения пациентов является изучение сообщений в книгах отзывов и предложений аптечных организаций, которые должны быть в каждой аптечной организации и должны предоставляться покупателю по его требованию (п.8 Постановления Правительства РФ №55, п. 58 Правил надлежащей аптечной практики (приказ Минздрава России №647н) [6, 7].

Пациент обращается к книге отзывов и предложений не только в ситуации открытого конфликта с фармацевтическим работником, когда он ищет помощи и/ или наказания для специалиста у вышестоящей инстанции (организации или руководителя), но и в ситуации избегания конфликта, не желая вступать в открытую конфронтацию с сотрудником аптечной организации. Поэтому изучение записей в книгах отзывов и предложений дает возможность дополнительно проанализировать причины конфликтов в аптечной организации (с точки зрения пациентов).

Проведенный анализ записей от посетителей аптечных организаций позволил сгруппировать основные причины недовольства пациентов в пять групп: организационные (связанные с организацией работы аптечной организации в целом или ее отделов); экономические (жалобы на ценовую политику организации); личностные (связанные как с личностью пациента, его представлениями о предоставляемых услугах, товаре, нормативно-правовом регулировании фармацевтической деятельности, так и с личностными особенностями фармацевтического работника, его профессиональными знаниями и навыками); сообщения о качестве фармацевтических товаров и жалобы, связанные с возвратом или обменом товара (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наибольший удельный вес составляют сообщения о нежелании фармацевтического работника произвести обмен ранее приобретенного товара (в том числе лекарственных препаратов) или вернуть денежные средства – 28,76% от общего числа жалоб. На втором месте – грубость фармацевтического работника / плохое обслуживание (14,38%). На третьем месте по частоте жалоб пациентов – нарушения процесса консультирования пациента – 12,76%. Под данной жалобой нами понимается не предоставление пациенту по какой-либо причине полной информации о товаре (неосведомленность о наличии товара, о побочных действиях или противопоказаниях, нежелание фармацевтического работника предоставить информацию). Следует отметить, что вышеописанные частные причины конфликтов изучались по сообщениям из книг отзывов и предложений аптечных организаций, т.е. они представляют собой субъективный взгляд пациента на конфликт, который может отличаться от объективно сложившейся ситуации в процессе оказания фармацевтических услуг.

В результате анализа книг отзывов и предложений нами были подробно изучены причины обращений пациентов с требованием о возврате (обмене) ранее приобретенного товара. Все причины были сгруппированы в табл. 2.

Из таблицы 2 видно, что наибольший удельный вес причин обращений пациентов с требованием о возврате (обмене) ранее приобретенных товаров является (по мнению пациентов) неудовлетворительное качество товара, в том числе возражения по сроку годности лекарственных препаратов (ЛП). В соответствии с требованиями нормативных документов фармацевтический работник обязан отпустить ЛП с таким расчетом, чтобы пациент мог использовать препарат по



назначению до истечения срока годности (п.24 Постановления Правительства РФ №55) [6]. Однако пациенты в своих сообщениях отмечали как «неудовлетворительный» срок годности ЛП с остаточным сроком годности 50% и более, называя такие ЛП «несвежими».

Таблица 1. Причины недовольства пациентов, полученные в результате анализа книг отзывов и предложений аптечных организаций

№ п/п	Группа причин	Уд. вес группы, %	Причина сообщения в книге отзывов и предложений	Уд. вес причины, %
1	Возврат (обмен) товара	28,76	Требования вернуть деньги или обменять ранее приобретенный товар	28,76
2	Личностные (связанные с личностью фармацевтического работника, его знаниями и навыками)	32,47	Грубость / плохое обслуживание *	14,38
			Нарушения процесса консультирования (непредоставление / неполное предоставление информации, незнание реализуемого товара)	12,76
			Невнимательность	1,94
			Отказ в продаже	1,29
			Нарушение кассовой дисциплины	1,13
			Медленное обслуживание	0,97
	Личностные (связанные с личностью пациента, его знаниями и убеждениями)	6,14	Требование отпустить рецептурный ЛП без рецепта врача	3,39
		Требование разделить упаковку ЛП	2,75	
3	Организационные (связаны с организацией рабочего процесса аптечной организации)	22,13	Технические проблемы: работа терминала, жалобы на внешнее оформление, отсутствие упаковочного материала, режим работы и пр.	10,66
			Отсутствие разменной монеты в кассе	5,01
			Условия предоставления скидок	3,39
			Отсутствие нужного товара	1,94
			Нарушение режима работы аптечной организации	0,65
			Длительное ожидание заказанного товара	0,48
4	Экономические	7,11	Высокая цена	4,68
			Различная цена на ценнике и на чеке	2,43
5	Качество товара	3,39	Неудовлетворительное качество товара	1,94
			Неудовлетворительный срок годности	1,45
Итого		100,00		100,00

Примечание: \* – формулировка взята из книг отзывов и предложений. Достаточно часто пациенты не раскрывали значения этого утверждения

Среди иных причин возврата товара были названы: отпала необходимость в дорогостоящем ЛП в результате смерти больного родственника, пациент передумал осуществлять лечение в связи с ограниченностью денежных средств и пр.

Согласно требованиям Правил надлежащей аптечной практики, все пациенты должны быть предупреждены о невозможности возврата и обмена товаров аптечного ассортимента надлежащего качества путем размещения соответствующей информации в торговой зоне в удобном для обозрения месте [7]. Однако, как показало изучение мнений фармацевтических работников о причинах конфликтов в аптечных организациях, возврат (обмен) ранее приобретенного товара является самой распространенной причиной конфликтов с пациентами. Зачастую развитие конфликта в ситуации возврата (обмена) ранее приобретенного товара обусловлено незнанием фармацевтическими работниками, особенно молодыми специалистами, отдельных положений нормативных правовых актов [2]. Это может привести сотрудника аптечной организации в замешательство, вызвать агрессию, самоагрессию и/или разочарование в себе, что проявляется покраснением кожных покровов, дрожанием голоса и рук, заиканием, раздражением, нервным поведением и пр. Эти проявления, в свою очередь, ведут к формированию у пациента ощущения, что его либо пытаются обмануть, либо перед ним неквалифицированный сотрудник. Для фармацевтического специалиста все вышеперечисленные переживания могут стать причиной

продолжительного стресса и развития синдрома эмоционального выгорания, которые могут привести к ухудшению здоровья специалиста и/или увольнению из организации.

Таблица 2. Причины обращений пациентов с требованием о возврате (обмене) ранее приобретенного товара

№ п/п	Причина возврата (обмена) товара	Уд. вес, %	Количество записей
1	Неудовлетворительное качество ЛП (по мнению пациента), в т.ч. срок годности	48,88	87
2	цена выше, чем у аналогичного препарата в конкурентной аптечной организации	23,59	42
3	Ошибка пациента при покупке	11,80	21
4	Получение пациентом неполной информации о товаре	8,43	15
5	Ошибка фармацевтического работника	3,37	6
6	Иная причина	3,93	7
	Итого	100,00	178

Чтобы уменьшить проявление негативных последствий конфликта в фармацевтических организациях и, в частности, снизить стрессогенность ситуации возврата (обмена) ранее приобретенного товара для фармацевтических работников необходимо формировать конфликтологическую компетентность фармацевтического специалиста. С этой целью авторами было разработано учебно-методическое пособие, которое может быть использовано, в том числе как основа для составления порядка осуществления анализа жалоб и предложений покупателей и принятия по ним решений, в соответствии с требованиями Правил Надлежащей аптечной практики, а также разработки стандартной операционной процедуры (СОП).

## Заключение

Авторами статьи предпринята попытка систематизации основных причин конфликтов в деятельности аптечной организации. Исследование показало, что возврат (обмен) ранее приобретенных товаров в аптечную организацию является «стрессогенной» ситуацией как для пациентов, так и для фармацевтических работников, что обусловило необходимость разработки учебно-методического пособия по предотвращению/разрешению конфликтов и их последствий в аптечной организации в ситуации возврата (обмена) ранее приобретенных товаров.

## Литература (references)

1. Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Последствия межличностных конфликтов в фармацевтической деятельности // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 56-60 [Vorozhchova E.S., Gur'janova M.N., Tarasevich V.N., Novikova N.V. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. Far East Medical Journal.* – 2019. – N1. – P. 56-60 (in Russian)]
2. Губин Н. Качественные лекарства возврату и обмену не подлежат: 3 исключения из общего правила // Новая аптека. – 2019. – №2. – С. 24-27 [Gubin N. *Novaja apteka. New pharmacy.* – 2019. – N2. – P. 24-27 (in Russian)]
3. Емельянов С. М. Практикум по конфликтологии. – СПб.: Питер, 2009. – 384 с. [Emel'janov S. M. *Praktikum po konfliktologii. Workshop on conflictology.* – St. Petersburg: Piter, 2009. – 384 p. (in Russian)]
4. Муслимова Н.Н., Грибова Я.В., Гарифуллина Г.Х. Подходы к разрешению и предотвращению конфликтов в современной аптеке: качества, необходимые провизору // Медицинский альманах. – 2018. – №5 (56). – С. 207-210 [Muslimova N.N., Gribova Ja.V., Garifullina G.H. *Medicinskij al'manah. Medical Almanac.* – 2018. – N5(56). – P. 207-210 (in Russian)]
5. Пономарева М.А. Конфликтологическая компетентность руководителя как основа эффективного управления // Научные труды Республиканского института высшей школы. – 2016. – №16-2. – С. 197-203 [Ponomareva M.A. *Nauchnye trudy Respublikanskogo instituta vysshej shkoly. Scientific works of the Republican Institute of Higher Education.* – 2016. – N16-2. – P. 197-203 (in Russian)]

6. Постановление Правительства Российской Федерации №55 от 19.01.1998 «Об утверждении Правил продажи отдельных видов товаров, перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование покупателя о безвозмездном предоставлении ему на период ремонта или замены аналогичного товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих возврату или обмену на аналогичный товар других размера, формы, габарита, фасона, расцветки или комплектации» // СПС Консультант Плюс, 2019. [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii №55 ot 19.01.1998 «Ob utverzhdenii Pravil prodazhi otdel'nyh vidov tovarov, perechnja tovarov dlitel'nogo pol'zovanija, na kotorye ne rasprostranjaetsja trebovanie pokupatelja o bezvozmezdnom predostavlenii emu na period remonta ili zameny analogichnogo tovara, i perechnja neprodovol'stvennyh tovarov nadležashhego kachestva, ne podležashhih vozvratu ili obmenu na analogichnyj tovar drugih razmera, formy, gabarita, fasona, rascvetki ili komplektacii»*. Decree of the Government of the Russian Federation N55 dated January 1, 1998 (in Russian)]
7. Приказ МЗ РФ №647н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // СПС Консультант Плюс, 2019. [*Prikaz MZ RF № 647n ot 31.08.2016 «Ob utverzhdenii Pravil nadležashhej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primeneniya»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N647n dated August 31, 2016 (in Russian)]
8. Филатова К.А. Управление конфликтами в деятельности фармацевтических организаций // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т.7, №6. – С. 1232. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29981475> [Filatova K.A. Vjulleten' medicinskih internet-konferencij. Bulletin of Medical Internet Conferences. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29981475> (in Russian)]
9. Цой Л.Н., Иванов О.Б. Медиация и конфликтология: методологические и предметно-содержательные различия // Власть. – 2016. – №10. – С. 69-75. [Coj L.N., Ivanov O.B. *Vlast'*. Power. – 2016. – N10. – P. 69-75 (in Russian)]

### Информация об авторах

*Ворожцова Екатерина Сергеевна* – ассистент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru](mailto:Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru)

*Солонина Анна Владимировна* – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [soloninina@mail.ru](mailto:soloninina@mail.ru)

УДК 611.61

## РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РФ ПОСЛЕ САНКЦИЙ ЕС И США

© Новикова Е.В., Евсеев А.В., Попов Ю.С., Довлетли К.О.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Оценить суммарный объём фармацевтического рынка, возможности фармацевтического и медико-технологического производства в РФ после введения санкций Западом и США.

**Методика.** Проведен анализ данных, отражающих динамику фармацевтического рынка, медико-технологической промышленности РФ за период с 2013 по 2018 г., находящихся в открытом доступе.

**Результаты.** По состоянию на 2013 г. фармацевтическая промышленность России занимала около 0,2% ВВП (3,9 млрд. долл.). В 2013 г. доля отечественных лекарств в стоимостном выражении составила 24,4%, в натуральном – 57,1%. Отечественное медико-технологическое производство равнялось 43,3 млрд. руб.

За 2017 г. доля отечественных лекарственных препаратов в деньгах составила 30% и 62% в упаковках. Доля препаратов отечественного производства за 2017 г. выросла до 84%. Отечественное медико-технологическое производство достигло 53,6 млрд. руб.

По итогам ноября 2018 г. 58,9% препаратов, реализованных на рынке, являлись отечественными в стоимостном выражении, они заняли 28,6%. В первом полугодии 2018 г. объём производства инструментов и оборудования медицинских увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,14 раза.

Несмотря на то, что большинство целевых показателей программы развития фармацевтической, медицинской промышленности до настоящего времени не были достигнуты, тем не менее, необходимо продолжить движение в сторону импортозамещения в медицинской сфере.

**Заключение.** Федеральные программы направленные на поддержку отечественных производителей лекарственных средств и медицинских изделий способствовали развитию данных отраслей экономики. Однако, отечественная медицинская промышленность не способна решить важнейшие задачи по обеспечению быстрорастущего спроса, выхода на мировые рынки. Таким образом, развитие импортозамещения лекарственных средств и медицинской техники является одним из перспективных наукоёмких высокотехнологичных направлений в российской экономике.

**Ключевые слова:** медицинская промышленность, санкции, импортозамещение, лекарственные средства

## DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL AND MEDICAL INDUSTRY IN THE RUSSIAN FEDERATION AFTER EU AND USA SANCTIONS

Novikova E.V., Evseev A.V., Popov Y.S., Dovletli K.O.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the total volume of the pharmaceutical market and the volume of its own pharmaceutical and medical-technological production in the Russian Federation after the imposition of sanctions.

**Methods.** The analysis of data reflecting the dynamics of the pharmaceutical market and medical technology industry of the Russian Federation for the period from 2013 to 2018.

**Results.** As of 2013, the Russian pharmaceutical industry accounted for about 0.2 % of GDP (\$3.9 billion). In 2013, the share of domestic medicines in value terms amounted to 24.4%, in natural – 57.1%. Domestic medical and technological production equaled 43.3 billion rubles.

In 2017, the share of domestic medicines in the money was 30% and 62% in packages. Domestic medtech production has reached 53,6 billion roubles

In the first half of 2018, the volume of production of medical instruments and equipment increased by 1.14 times compared to 2017.

**Conclusion.** Import substitution in the pharmaceutical industry has been more effective than in the production of medical devices. Most of the targets of the pharmaceutical and medical industry development programme until 2020 have not been met. It is necessary to continue the vector of import substitution in the medical sphere.

Federal programs aimed at supporting domestic manufacturers of medicines and medical devices contributed to the development of these sectors of the economy. However, the domestic medical industry is not able to solve the most important tasks to ensure the rapidly growing demand and access to world markets. The development of import substitution of medicines and medical equipment is one of the promising science-intensive and high-tech areas in the Russian economy.

*Keywords:* medical industry, sanctions, import substitution, drugs

## Введение

Развитие отечественной фармацевтической промышленности является приоритетной социально-экономической задачей государства, так как, во-первых, лекарственные средства влияют на здоровье населения и качество трудовых ресурсов, во-вторых, фармацевтическая промышленность влияет на состояние здравоохранения, образования и прочих сфер деятельности [3].

На современном этапе развития РФ проводит независимую политику, направленную на отстаивание своих национальных интересов. Многим государствам не выгодно укрепление позиций России на международной арене, и в связи с этим они пытаются всячески повлиять на нашу страну и одним из ключевых инструментов давления являются экономические санкции, введенные США и их союзниками в марте 2014 г. в отношении Российской Федерации. Ограничительные меры западных стран коснулись практически всех сфер жизнедеятельности, не исключением стала и медицинская отрасль [2].

Ряд отечественных биотехнологических компаний столкнулись с задержкой поставок предоплаченного иностранного производственного оборудования. В первую очередь санкции повлияли на поставки производственного и лабораторного оборудования. Однако, несмотря на отсутствие прямого запрета на поставку лекарственных препаратов, можно проследить снижение объемов поставок медикаментов из западных стран на отечественный рынок. В связи с этим, правительством РФ была разработана Государственная стратегия по развитию фармацевтической и медицинской промышленности до 2020 г. Данный документ конечной целью ставит преодоление зависимости от импорта лекарственных средств. К 2020 г. доля российских лекарственных средств на рынке должна составить 50%, а по перечню жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) – 90% [9].

Целью работы являлось оценка суммарного объема фармацевтического рынка и возможностей фармацевтического и медико-технологического производства в РФ после введения санкций Западом и США за 2013-2018 гг.

## Методика

Проведен анализ данных, отражающих динамику фармацевтического рынка и медико-технологической промышленности РФ за период с 2013 по 2018 г., находящихся в открытом доступе. Данные взяты из официальных отчетов Правительства РФ, отчетов маркетингового агентства DSM group, а также научных статей посвященных данной тематике.

## Результаты исследования и их обсуждение

Как выяснилось, по состоянию на 2013 г. фармацевтическая промышленность России, несмотря на огромный потенциал развития, занимала очень скромное место в структуре валового внутреннего продукта (ВВП): около 0,2% или 3,9 млрд. долл. (рис. 1). Для сравнения в США фармацевтическая промышленность в структуре ВВП в этом же году занимала более 5,5% (860 млрд. долл.) [8].

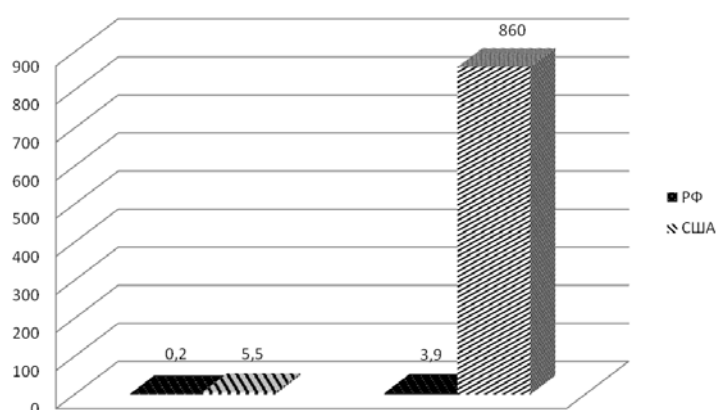


Рис. 1. Доля фармацевтической промышленности в ВВП для РФ и США (млрд. долл.)

Отечественный фармацевтический рынок в 2013 г. был на 7 месте в мире. Его объем составил 1 045 млрд. руб. По темпам роста наша страна показывала третье значение. В 2013 г. доля отечественных лекарств в стоимостном выражении составила 24,4%. Российская фармакологическая промышленность за 2013 г. выпустила лекарственных средств на общую сумму 188 690 млн. руб.

Натуральный объем отечественных препаратов на рынке был равен 57,1%. Объем импорта готовых лекарственных средств в Россию в 2013 г. составил 14,9 млрд. долл. По итогам 2014 г. объем фармацевтического рынка России составил 1 152 млрд. руб. 24,3% лекарств в денежном выражении были произведены в РФ, что соответствовало уровню 2013 г. Однако натуральный объем отечественных препаратов на рынке уменьшился до 55,3%. В сентябре 2014 г. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации объявило о внесении в Правительство проекта постановления «Об установлении ограничений на допуск лекарственных средств, происходящих из иностранных государств, при осуществлении закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». По замыслу правительства, принятие данного проекта должно было привести к росту доли отечественных лекарств.

В 2015 г. объем отечественного фармацевтического рынка составил 1259 млрд. руб. Доля отечественных препаратов денежном выражении выросла на 4% по сравнению с прошлым годом и достигла 27%. В упаковках доля отечественных препаратов увеличилась до 61% [11]. В феврале 2015 г. было введено постановления Правительство РФ №102 «Об установлении ограничений на допуск лекарственных средств, происходящих из иностранных государств, при осуществлении закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Следовательно, государство сделало основной упор на развитие отечественной медицинской промышленности. В 2015 г. открыто 6 фармацевтических заводов. Всего с 2013 по 2015 г. открыто 19 фармацевтических производственных площадок, в том числе 7 с участием иностранного капитала (рис. 2).

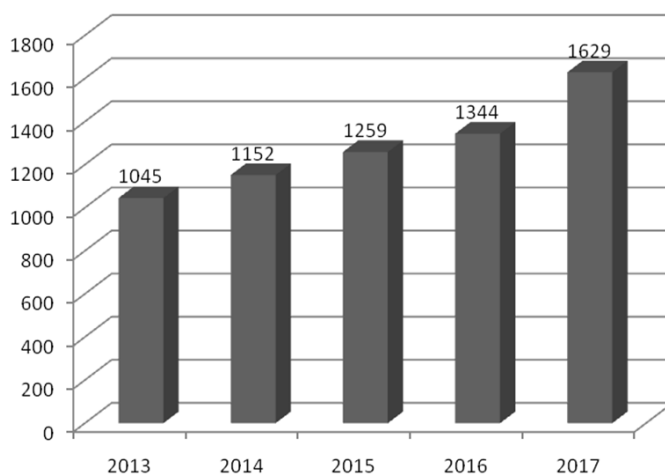


Рис. 2. Объем фармацевтического рынка в России 2013-2017 гг. по данным DSM Group (млрд. руб.)

По итогам 2016 г. объём фармацевтического рынка России достиг 1 344 млрд. руб., что на 7% выше, чем годом ранее. Доля лекарств российского производства в целом на рынке по итогам 2016 г. составила 29% в деньгах и 61% в упаковках. Сократилась доля импортных препаратов, тогда как отечественные препараты напротив укрепили свои позиции [11]. Всего в 2016 г. было зарегистрировано 14 импортозамещающих лекарственных препаратов [10].

По состоянию на 1 января 2017 г. в рамках государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. разработано и выведено на рынок 44 импортозамещающих лекарственных препарата и 2 инновационных лекарственных препарата (Нарлапревир и Сатерекс).

По итогам 2017 г. объём рынка составил 1 629 млрд. руб. При этом в впервые за несколько лет отмечался рост в долларах и евро. Падение курса рубля 2014-2016 гг. приводило к отрицательной динамике в иностранных валютах. В целом за 2017 г. доля отечественных лекарственных препаратов в деньгах составила 30% и 62% в упаковках. Доля препаратов отечественного производства из перечня ЖНВЛП за 2017 г. выросла до 84% (рис. 3, 4). Наиболее эффективно импортозамещение осуществляется в сегменте госзакупок [11].

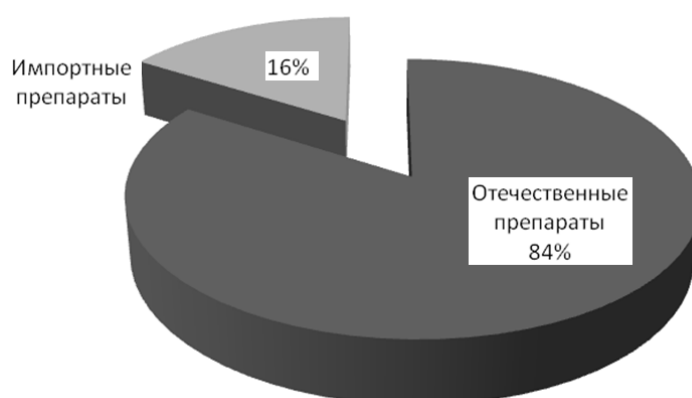


Рис. 3. Структура жизненно важных и необходимых лекарственных средств (ЖНВЛП) в 2018 г. по данным Минпромторга РФ

По итогам ноября 2018 г. 58,9% препаратов, реализованных на рынке, являлись отечественными (в натуральных единицах измерения), при этом, ввиду своей невысокой цены относительно импортных лекарств в стоимостном выражении, они заняли 28,6%. Однако, итоговой статистики за 2018 г. к моменту написания статьи не было, поэтому окончательные данные за этот год представить не удалось [6].

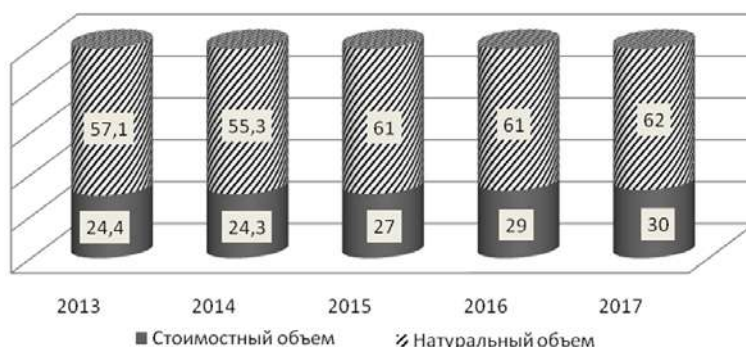


Рис. 4. Показатели доли отечественных препаратов на Российском фармацевтическом рынке по данным DSM Group (%)

Локализация производства медицинских изделий на территории нашей страны – одна из важнейших задач, заложенных в Стратегии развития медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.

Целевые показатели, заложенные в Стратегии, предусматривают: увеличение доли медицинской промышленности в ВВП России до 0,16% (рост в 8 раз по сравнению с 2010 г.); увеличение доли

отечественных медицинских изделий во внутреннем потреблении до 40%; достижение доли экспортируемых медицинских изделий от общего числа произведенных до 16%; увеличение доли компаний, осуществляющих технологические инновации до 50%; увеличение производительности труда в два раза по сравнению с показателями 2012 г.

По оценкам Минздрава, по состоянию на 2016 г. отечественные производители медицинской техники и изделий могли обеспечить медучреждения необходимым оборудованием на 60% (рис. 5). Как ранее заявил вице-премьер России Дмитрий Рогозин, существенную помощь в реализации программы импортозамещения на рынке медицинских изделий могут оказать, в том числе и предприятия оборонно-промышленного комплекса [7].

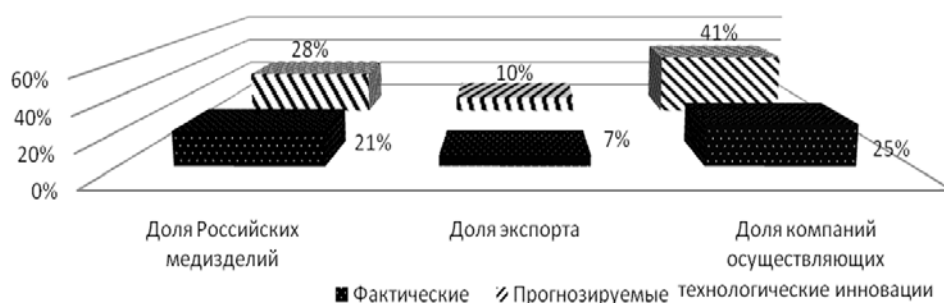


Рис. 5. Некоторые фактические и прогнозируемые объемы медицинской промышленности (по данным Минпромторга РФ)

По состоянию на 1 января 2017 г. в рамках госпрограммы разработано и выведено на рынок 65 импортозамещающих медицинских изделий и 10 инновационных медицинских изделий.

Согласно данным Минпромторга РФ за 2017 г., объем рынка медицинских изделий в России составил 255 млрд. руб. При этом доля отечественной продукции по итогам 2017 г. достигла 21%, т.е. 53,6 млрд. рублей с 2011 г. этот показатель увеличился на 4,2 процентного пункта. Объем экспорта российских медизделий, треть которого приходится на страны ближнего зарубежья, составил 3,9 млрд. руб. или 7% от объема производства.

В 2017 г. запущена первая в России производственная линия по выпуску отечественных звуковых процессоров систем кохlearной имплантации Neuro с высоким уровнем технического обслуживания и сервиса кохlearных имплантатов и речевых процессоров.

По мнению представителей ведомства, рост доли отечественной продукции стал результатом работы программного документа – «Стратегия 2020». Тем не менее, фактические показатели отрасли оказались ниже прогнозируемых к концу 2017 (рис. 6). В частности доля российских мед. изделий на внутреннем рынке составила 21% вместо ожидаемых 28%, плановая доля экспорта от локального производства достигла 7% вместо предполагаемых 10%, а доля компаний, «осуществляющих технологические инновации», сократилась до 25% вместо планового роста до 41%.

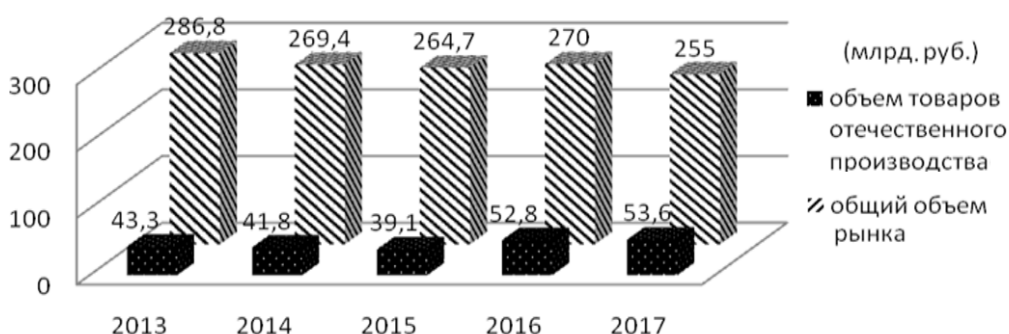


Рис. 6. Общий объем рынка и объем отечественного производства медицинских изделий по данным Минпромторга РФ

С 1 января 2018 г. была досрочно прекращена реализация федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» и дальнейшую перспективу [1].



В первом полугодии 2018 г. объем производства инструментов и оборудования медицинских увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,14 раза, и составил 11930,514 млн. руб.

Важно отметить, что в 2018 г., в целях обеспечения дальнейшего роста отрасли Минпромторг РФ разработал проект Стратегии развития медицинской промышленности России до 2030 г. Главными целями стратегии заявлены рост выпуска российских мед.изделий в 3,5 раза к 2030 г., десятикратный рост экспортных поставок и регистрация не менее 100 новых медицинских изделий российского производства ежегодно начиная с 2019 г.

## Выводы

1. С 2014 г. отмечается рост отечественного фармацевтического рынка, при этом рост натурального объема произведенных в России лекарственных препаратов начинается с 2015 г., после введения ряда ограничений на ввоз импортных лекарственных средств.
2. С 2013 по 2015 г. объем российского рынка медицинских изделий и объем отечественного производства данных изделий снижался, но с 2016 г. наметился рост показателей.
3. Импортозамещение в фармацевтической промышленности оказалось более эффективным, чем в области производства медицинских изделий, хотя большинство целевых показателей программы развития фармацевтической и медицинской промышленности до 2020 г. не достигнуты, несмотря на положительную динамику.
4. С целью обеспечения национальной безопасности, необходимо продолжить импортозамещение в медицинской сфере, с укреплением старых и разработкой новых мероприятий по развитию фармацевтической отрасли.

## Литература (references)

1. ФЗ от 28 декабря 2017 г. №1673 «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [FZ ot 28 dekabrya 2017 g. N1673 «Razvitie farmacevticheskoy i medicinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda i dal'nejshuju perspektivu» Federal law No. 1673 of 28 December 2017 "Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond» (in Russian)]
2. Власова О.В. Об изменениях торгового баланса со странами Европы в условиях санкций // Инновационный электронный научный журнал. 2018, №3, С. 36. [Vlasova O.V. *Innovacionnyj jelektronnyj nauchnyj zhurnal*. Innovative Electronic Scientific Journal. – 2018, N3. – P. 36 (in Russian)]
3. Герцик Ю.Г. Оценка потенциальных рисков развития кластеров предприятий медицинской промышленности с использованием различных критериев ранжирования // Актуальные проблемы экономики и права. – 2018. – Т.12, №4. – С. 762-774. [Gertsik Yu.G. *Aktual'nye problemy jekonomiki i prava*. Actual problems of Economics and law. – 2018. – V.12, N4. – P. 762-774. (in Russian)]
4. Даутова А.Н, Зенитова Л.А, Янов В.В. Производство медицинских инструментов из металлозамещающих полимерных материалов. – М., 2018. – 220 с. [Dautova A.N, Zenitova L.A, Yanov V.V. *Proizvodstvo medicinskih instrumentov iz metallozameshshajushih polimernih materialov*. Production of medical instruments from metal-substituting polymeric materials. – Moscow, 2018. – 220 p. (in Russian)]
5. Зимина Ю. В. Анализ современного состояния и тенденций развития медицинской промышленности в России // Молодой ученый. – 2017. – №4. – С. 446-453. [Zimina Yu. V. *Molodoj uchenyj*. Young scientist – 2017. – N4. – P. 446-453 (in Russian)]
6. Макарова Е.В. Объем производства медицинских изделий, выпущенных российскими предприятиями в январе-июле 2016 года. – URL: <https://vademec.ru/news/2018/08/14/minpromtorg-predstavil-proekt-strategii-razvitiya-meditsinskoj-promyshlennosti-do-2030-goda> [Makarova E.V. *Ob'jom proizvodstva medicinskih izdelij, vypushhennyh rossijskimi predpriyatijami v janvare-ijule 2016 goda*. The volume of production of medical devices produced by Russian enterprises in January-July 2016. – URL: <https://vademec.ru/news/2018/08/14/minpromtorg-predstavil-proekt-strategii-razvitiya-meditsinskoj-promyshlennosti-do-2030-goda> (in Russian)]
7. Мантуров Д.В. Стратегия развития медицинской промышленности до 2030 года. – URL: <https://vademec.ru/news/2016/08/17/proizvodstvo-medizdelij-v-rossii-vyroslo-na-12/> [Manturov D.V. *Strategiya razvitiya meditsinskoj promyshlennosti do 2030 goda*. Strategy for the development of the medical

- industry until 2030. – URL: <https://vademec.ru/news/2016/08/17/proizvodstvo-medizdeliy-v-rossii-vyroslo-na-12/> (in Russian)]
8. Костина Д.В. Матюшок В.М. Развитие медицинской промышленности России как залог безопасности страны // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2014. – №5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-meditsinskoj-promyshlennosti-rossii-kak-zalog-bezopasnosti-strany>. [Kostina D.V. Matyushok V.M. Nacional'nye interesy: priority i bezopasnost'. National interests: priorities and security. – 2014. – N5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-meditsinskoj-promyshlennosti-rossii-kak-zalog-bezopasnosti-strany> (in Russian)]
  9. Трофимова Е.О., Ясинская Л.Е. Государственная финансовая поддержка фармацевтической и медицинской промышленности // Ремедиум. – 2016, – №10 – С. 6-15. [Trofimova E.O., Yasinskaya L.E. *Remedium* Remedium. – 2016. – N10. – P. 6-15. (in Russian)]
  10. Правительство РФ. Фармацевтическая и медицинская промышленность: некоторые важные результаты и показатели 2016 года. – URL: <http://m.government.ru/info/27213/10.12.2018>. [*Pravitel'stvo RF. Farmatsevticheskaya i meditsinskayapromyshlennost': nekotoryevazhnyerezul'taty i pokazateli 2016 goda.* The government of the Russian Federation. Pharmaceutical and medical industry: some important results and indicators for 2016. – URL: <http://m.government.ru/info/27213/10.12.2018>. (in Russian)]
  11. DSM Group. Аналитика. – URL: <http://www.dsm.ru/analytics/21.11.2018>. [*DSM Group. Analitika.* DSM Group. Analytics. – URL: <http://www.dsm.ru/analytics/21.11.2018>. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Новикова Елена Васильевна* – старший преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [e.novikova-smol@yandex.ru](mailto:e.novikova-smol@yandex.ru)

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Попов Юрий Сергеевич* – ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [yuriy.popovsgmu@mail.ru](mailto:yuriy.popovsgmu@mail.ru)

*Довлетли Конул Октайкызы* – ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kdovletli@inbox.ru](mailto:kdovletli@inbox.ru)

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*УДК 614.2.07***ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ****© Брынза Н.С., Горбунова О.П., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н.***Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54**Резюме*

**Цель.** Поиск элементов организационной культуры, которые требуют совершенствования в медицинских организациях Тюменской области для формирования стратегии повышения эффективности работы.

**Методика.** В исследовании приняли участие 400 сотрудников 8 государственных и муниципальных медицинских организаций Тюменской области в 2017 г. Проведение опроса было основано на принципах добровольности и анонимности. Технология проведения опроса предусматривала дистанционный формат ввода результатов посредством автоматической программы обработки данных с использованием сети Интернет. Методика оценки включала основные элементы организационной культуры. Опрос основан на ситуационной балльной оценке, которая состояла в определении рейтинговой позиции, отражающей эффективность выбранных элементов организационной культуры в соответствии со шкалой.

**Результаты.** По результатам оценки организационной культуры по всем 14 показателям только 10,7% опрошенных сотрудников всех медицинских организаций оценили политику организации как полностью соответствующую 5 баллам, 40,2% – 4 баллам (политика организации в основном согласуется). На 3 балла оценили существующие организационные культуры в медицинских организациях (МО) Тюменской области 34,0% опрошенных. Негативную оценку в количестве 2 баллов и 1 балла дали 9,4% и 5,7% опрошенных соответственно.

**Заключение.** Сформированный организационный профиль, как, в целом, для всех медицинских организаций, так и для каждой медицинской организации в отдельности, позволяет определить основные элементы организационной культуры, требующие совершенствования. По результатам проведенного исследования выявлены наиболее проблемные зоны в организации систем управления, требующих особого внимания руководителей медицинских организаций.

*Ключевые слова:* медицинская организация, организационная культура, управление проектами, организационный профиль

**RESEARCH OF ORGANIZATIONAL PROFILE OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE TYUMEN REGION****Brynza N.S., Gorbunova O.P., Reshetnikova Yu.S., Knyazheva N.N.***Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 62523, Tyumen, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to search for elements of organizational culture that require improvement in medical organizations of the Tyumen region to form a strategy for improving work efficiency.

**Methods.** The study involved 400 employees of 8 state and municipal medical organizations of the Tyumen region in 2017. The survey was based on the principles of voluntariness and anonymity. The technology of the survey included a remote format for entering the results through an automatic data processing program using the Internet. The assessment methodology included the main elements of the organizational culture. The survey is based on a situational scoring, which consisted in determining the ranking position, reflecting the effectiveness of the selected elements of the organizational culture in accordance with the scale.

**Results.** According to the results of the evaluation of organizational culture in all 14 indicators, only 10.7% of the interviewed employees of all medical organizations rated the organization's policy as fully

complying with 5 points, 40.2% – 4 points (the policy of the organization is generally consistent). 34.0% of respondents rated the existing organizational cultures in medical organizations of the Tyumen region with 3 points. A negative assessment in the amount of 2 points and 1 point was given by 9.4% and 5.7% of the respondents, respectively.

**Conclusion.** The formed organizational profile, both, as a whole, for all medical organizations, and for each medical organization separately, makes it possible to determine the main elements of the organizational culture that require improvement. According to the results of the study, the most problematic areas in the organization of management systems that require special attention of the heads of medical organizations were identified.

*Keywords:* medical organization, organizational culture, project management, organizational profile

## Введение

Глобальные изменения в отрасли здравоохранения требуют новых современных методологических подходов к управлению медицинскими организациями. Появляются исследования мирового уровня, большое количество инноваций, передовых технологий, специалистов с уникальными компетенциями, которые позволяют оказать качественную высокотехнологичную медицинскую помощь в самых сложных случаях. В то же время, существуют проблемы в области эффективного управления медицинской организацией. Нововведения увеличивают нагрузку на персонал медицинских организаций и приводят к увеличению расходов без повышения эффективности.

В настоящее время наблюдается проникновение проектного подхода в новые сферы общественной деятельности [4, 5]. Главной целью проектного управления становится не получение финансовой прибыли, а создание новых человеческих ценностей [6]. Управление проектами рассматривается сегодня как один из важнейших факторов эффективного развития организации. При этом сфера здравоохранения, которая находится в условиях постоянных изменений, требует высокого уровня организационного управления системой, ее ресурсами и структурными элементами.

Ключевым фактором успеха проектного управления является наличие чёткого заранее определённого плана, минимизации рисков и отклонений от плана, а также эффективного управления изменениями.

Под «управлением рисками» принято понимать логически взаимосвязанные этапы идентификации, оценки и анализа рисков, завершающиеся выбором стратегии реагирования на выявленные риски, отслеживание ранее идентифицированных рисков, контроль за выполнением мероприятий реагирования на риски и оценка их эффективности [1]. Тщательная диагностика организационных проблем абсолютно необходима как отправная точка для проведения планируемых организационных изменений. Следует отметить, что условия формирования многих рискообразующих факторов из группы «команда проекта» сильно зависят от принятых в организации принципов корпоративной политики [7].

В сфере здравоохранения Тюменской области проектная деятельность внедряется на протяжении последних пяти лет. Все проекты служат для достижения главной цели – улучшения качества оказания медицинской помощи. Яркий пример проектной деятельности – внедрение информационных технологий в здравоохранение, результатом которого явилось создание амбулаторной электронной карты пациента поликлиники и электронной истории болезни стационарного больного. Свое развитие проектное управление получило также в создании на базе государственного бюджетного учреждения Тюменской области «Областная клиническая больница №1» системы учета движения всех ресурсов больницы. Сейчас этот проект распространяется в городах Ишим, Тобольск, Ялуторовск и Заводоуковск. Одним из наиболее важных вопросов при реализации проектов является сформированная организационная культура сотрудников медицинских организаций.

Несмотря на такой интерес со стороны практического здравоохранения к организационной культуре, в настоящее время не существует единого подхода и четкого описания составляющих организационной культуры. Для оценки существующей организационной культуры возможно использование опросов сотрудников медицинских организаций по заранее регламентированным факторам [3]. Поиск элементов организационной культуры, которые требуют совершенствования в медицинских организациях Тюменской области для формирования стратегии повышения эффективности работы, явилось целью настоящего исследования.

## Методика

В исследовании приняли участие 400 сотрудников 8 государственных и муниципальных медицинских организаций Тюменской области в 2017 году. Проведение опроса было основано на принципах добровольности и анонимности. Технология проведения опроса предусматривала дистанционный формат ввода результатов посредством автоматической программы обработки данных с использованием сети Интернет.

Методика оценки включала основные элементы организационной культуры. Опрос основан на ситуационной балльной оценке, которая состояла в определении рейтинговой позиции, отражающей эффективность выбранных элементов организационной культуры в соответствии со следующей шкалой: «5» – политика организации полностью согласуется с утверждениями; «4» – политика в основном согласуется; «3» – политика частично соответствует утверждениям; «2» – «недостаточно», система / линия поведения организации препятствует полному вовлечению сотрудников в деятельность организации; «1» – «неприемлемо», политика организации ухудшает шансы на выживание и развитие.

Оценивались по 5-балльной шкале следующие параметры профиля организационной культуры: 1) миссия: организация имеет четко определенную миссию, которую знают все сотрудники, все внимание и ресурсы концентрируются на направлениях, соответствующих миссии; 2) видение: в организации есть видение перспективы – весомая, амбициозная, четко сформулированная цель, видение пронизывает всю жизнь организации, все сотрудники знают, к чему стремится организация и понимают это стремление; 3) организация: организационная структура четко определяет, кто за что отвечает, и кто кому подотчетен, с кем взаимодействует. При этом структура гибкая, «команды» формируются из представителей всех уровней и подразделений; 4) управленческая команда: определены роли, ответственность и полномочия как команды в целом, так и ее членов, постоянно развиваются методы работы команды, создана атмосфера открытости, все члены команды получают необходимую информацию; 5) стиль руководства: в организации не поддерживается авторитарный стиль управления, все сотрудники участвуют в обсуждении, могут брать на себя инициативу. Руководители делегируют полномочия, пользуются доверием и уважением благодаря компетентности и человеческим качествам; 6) кадровая политика: главным достоянием организации является человек, развитие организации зависит от развития каждого сотрудника; 7) система найма: договор о найме состоит из двух частей – формальной (конкретные правила в организации) и неформальной (ответственность, инициативность, качественный подход, возможность развиваться, условия труда); 8) вознаграждение и признание: сотрудники получают признание и вознаграждение за хорошую работу; 9) профессиональное развитие: привлечение и сохранение компетентных сотрудников, организация поддерживает и поощряет профессиональное и личное развитие всех сотрудников; 10) внутренние коммуникации: стиль общения свободный, дружелюбный, диалог, а не монолог, совещания всегда хорошо организованы и информативны; 11) информационные системы: анализ жалоб клиентов, изучение удовлетворенности сотрудников, имидж организации; 12) отношение к качеству: в организации качество соблюдается на всех уровнях (личность, подразделение, качество услуг, качество процесса). Все сотрудники отвечают за качественное исполнение работы. Поддерживаются высокие этические стандарты; 13) обучающаяся организация: обучение для всех сотрудников, возможность реализовать знания и приобретать новые навыки; 14) культура «Мы»: дух единства, взаимное уважение.

Анализ полученных данных проводился с использованием статистического пакета программы «STATISTICA» (версия 10.0). Для создания электронной базы данных применялась стандартная программа Microsoft Office – MS Excel 2010. Данные были представлены в виде среднего  $\pm$  среднее квадратичное отклонение ( $M \pm m$ ). Различия между всеми исследуемыми показателями и переменными считались статистически значимы при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) с минимальным уровнем достоверности различий 95%.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам оценки организационной культуры по всем 14 показателям только 10,7% опрошенных сотрудников всех медицинских организаций оценили политику организации как полностью соответствующую 5 баллам, 40,2% – 4 баллам (политика организации в основном согласуется). На 3 балла оценили существующие организационные культуры в медицинских организациях (МО) Тюменской области 34,0% опрошенных. Негативную оценку в количестве 2 баллов и 1 балла дали 9,4% и 5,7% опрошенных соответственно. В целом, 50,9% респондентов положительно оценивают организацию работы по управлению персоналом и формированию

корпоративной культуры в своей медицинской организации (оценка 4-5 баллов), 34,0 % не в полном объеме удовлетворены состоянием дел в организации (3 балла), 15,1 % респондентов оценили работу как недостаточную (2 балла) и неприемлемую (1 балл).

Средняя оценка в баллах дает возможность найти самые уязвимые элементы в системе управления. При изучении каждого элемента организационной культуры в отдельности (рис.1) выявлено, что высокой оценки не дано ни по одному направлению. Максимальную среднюю оценку получил критерий «Миссия» – 3,7 балла. При этом положительную оценку (4-5 баллов) по данному показателю дали 63,2 % респондентов. Всего 7,5 % опрошенных данный элемент организационной культуры оценили как недостаточный и неприемлемый. Параметры «Организация», «Профессиональное развитие», «Отношение к качеству», «Обучающаяся организация» оценены на 3,6 балла. «Система найма», «Информационные системы», «Культура «Мы» – 3,5 балла. «Видение», «Управленческая команда», «Кадровая политика» – 3,4 балла, «Стиль руководства» – 3,3.

Проблемными зонами системы управления, по мнению респондентов, являются «Вознаграждение и признание» (средняя оценка 2,8 балла, менее трети участников дали положительную оценку) и «Внутренние коммуникации» (2,9 балла).

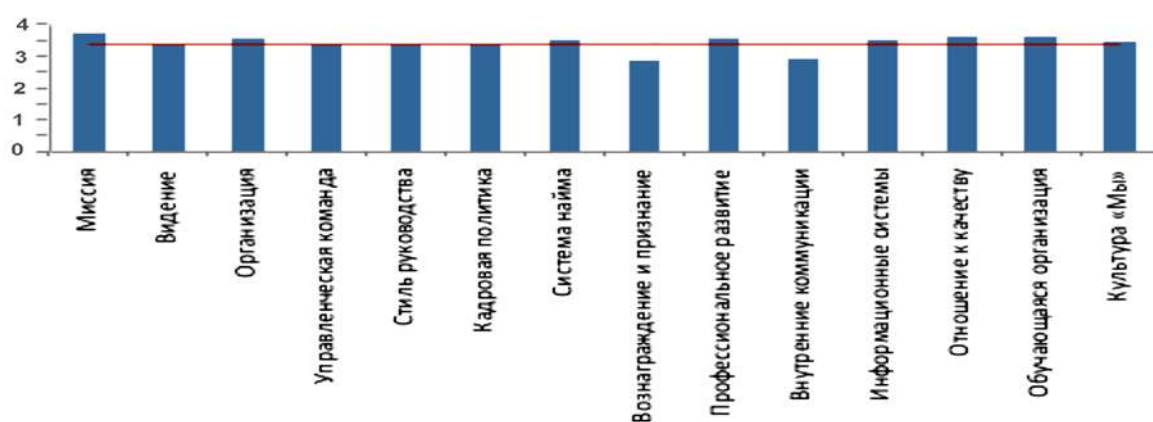


Рис 1. Оценка показателей организационного профиля медицинских организаций Тюменской области в баллах

По компоненту «Внутренние коммуникации» зарегистрировано наибольшее количество оценок «неприемлемо» (1 балл) – 21,5%.

При сравнительном анализе результатов опроса в разрезе медицинских организаций выявлены значительные различия лояльности сотрудников к своей организации. Средний балл варьирует от 2,2 балла в МО №1 до 3,8 балла в МО №2 и МО №5 (табл. 1).

Таблица 1. Оценка сотрудниками системы управления в медицинских организациях

Медицинские организации	Средний балл (M±m)	Доля опрошенных, давших положительную оценку (4-5 баллов), %	Доля опрошенных, давших оценку 3 балла, %	Доля опрошенных, давших негативную оценку (1-2 балла), %
МО №1	2,2±0,76	26,9**	31,3	41,8**
МО №2	3,8±1,1	53,7	26,9	19,4
МО №3	3,5±0,23	51	34,5	14,4
МО №4	3,1±0,24	46,4	21,8	31,7**
МО №5	3,8±0,32	64,2	26	9,8
МО №6	3,1±0,39	33,2*	43,6	23,2
МО №7	3,6±0,28	54,2	38	7,8
МО №8	3,4±0,16	30,9**	67,1**	2,0**
Все МО	3,5±0,52	50,9	34	15,1

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01, двусторонний точный критерий Фишера

Наиболее неблагоприятная ситуация в МО №1, где достоверно удовлетворены системой управления лишь 26,9% опрошенных сотрудников, а 41,8% дали негативную оценку, что

оказалось ниже среднего значения по медицинской организации ( $p < 0,01$ ). Интересным является тот факт, что МО №1 имеет трудности в реализации проектов и достижении показателей эффективности деятельности.

Минимальное количество отрицательных оценок достоверно зафиксировано в МО №8 – 2% ( $p < 0,01$ ), однако большинство сотрудников недостаточно удовлетворены организацией системы управления (67,1% участников поставили оценку 3 балла). Наилучшая ситуация в МО №5: 64,2% положительно оценили организацию управления, однако 9,8% сотрудников не устраивает существующая система. По результатам исследования наиболее проблемными зонами в организации систем управления, требующими особого внимания, являются «Вознаграждение и признание», «Внутренние коммуникации» и «Информационные системы» (табл. 2).

Таблица 2. Проблемные направления в организационном профиле медицинских организаций по результатам оценки сотрудниками

Медицинские организации	Минимальная оценка (неудовлетворенность) по направлениям	Доля опрошенных, давших негативную оценку (1-2 балла), %
МО №1	Информационные системы	100
МО №2	Внутренние коммуникации	100
МО №3	Вознаграждение и признание	36,9
МО №4	Информационные системы	38,1
МО №5	Вознаграждение и признание	25,0
МО №6	Вознаграждение и признание	56,6
МО №7	Вознаграждение и признание	40,6
МО №8	Вознаграждение и признание	81,8

В пяти из восьми проходивших оценку медицинских организаций наиболее проблемными направлениями явились «вознаграждение и признание». Полученные результаты согласуются, в том числе, с позицией Молоканова В.М., который определяет, что главной целью проектного управления становится не получение финансовой прибыли, а создание новых человеческих ценностей [6]. Таким образом, в Тюменской области руководители медицинских организаций в своей кадровой политике сконцентрировали внимание на направлениях связанных с формированием человеческих ценностей у персонала: «миссия», «отношение к качеству», «профессиональное развитие», формирование «обучающейся организации», создание «культуры мы». При этом, преобладание негативной оценки направления «вознаграждение и признание» вместе с «информационными системами» связано, прежде всего, с ресурсной обеспеченностью медицинских организаций Тюменской области в современных экономических условиях.

При этом, следует отметить, что в каждой медицинской организации свои направления, которые нуждаются в улучшении. При разработке стратегии медицинской организации, реализации проектов и/или проведении программ изменений необходимо учитывать организационный профиль медицинской организации и применять ситуационный подход.

Колмакова М.А. в своем исследовании, направленном на оценку существующей организационной культуры строительной компании, отмечает, что возможно использование опросов сотрудников медицинских организаций по заранее регламентированным факторам [3]. Представленный в настоящем исследовании набор факторов является оптимальным и позволяет определить ключевые направления совершенствования деятельности медицинских организаций. Кроме того, данный инструмент оценки применим при изучении эффективности влияния организационных изменений, которые были предприняты в медицинской организации за определенный период времени.

В руководстве РМВОК по управлению проектами отмечено, что организационная культура формируется на основании общего опыта членов организации и в большинстве организаций со временем развивается уникальная культура, включающая общие взгляды, миссию, ценности, убеждения и ожидания, системы мотивации и вознаграждений, толерантность к риску и др. [7]. При этом коллектив авторов руководства отмечают, что организационная культура, стиль и структура организации влияют на то, как в ней исполняются проекты. Необходимо отметить, что при оценке профиля медицинских организаций Тюменской области выявлены закономерности, причиной которых является политика органа исполнительной власти в области реализации актуальных для региона проектов. Параметры «Миссия» и «Организация» получили в организациях высокую оценку по сравнению с другими направлениями в связи с политикой Департамента здравоохранения Тюменской области о формировании корпоративной культуры в целом в регионе и в медицинских организациях в частности. Параметры «Профессиональное

развитие» и «Обучающаяся организация» получили оценку выше по сравнению с другими оцениваемыми параметрами в связи с политикой региона, направленной на взаимодействие с образовательными организациями, привлечением ведущих специалистов при подготовке кадров и реализации программы кадрового обеспечения отрасли здравоохранения.

Формирование организационной культуры, как основного элемента успешных стратегий, на основе результатов оценки будет не только способствовать развитию комфортной психологической атмосферы внутри организации, но и поможет избежать или предотвратить возможное проявление рисков и ощутимо окажет влияние на качество оказания медицинских услуг.

Оценка организационной культуры нашла широкое применение в различных сферах деятельности для принятия решения в стратегическом управлении для формирования сильных, устойчивых в конкурентной борьбе организаций. Организационная культура как интегративная характеристика организации и как мощный инструмент управления организацией привлекает внимание исследователей, руководителей организаций (предприятий) и специалистов по управлению персоналом [2].

## Заключение

Оценка элементов организационной культуры медицинских организаций Тюменской области позволила выявить наиболее проблемные направления в управлении человеческими ресурсами, требующие совершенствования «вознаграждение и признание» и «внутренние коммуникации». Если совершенствование «внутренних коммуникаций» это зона ответственности преимущественно руководителей отдельных организаций, то система «вознаграждения и признания» может быть методически проработана на уровне региона в целом.

Применение данного опросника по основным элементам организационной культуры позволяет оценить лояльность участников исследования к организациям, в которых они работают, и объективно определить проблемы в управлении человеческими ресурсами в каждой организации отдельно.

Организационная культура не имеет явного проявления, сложно найти взаимосвязь между элементами организационной культуры и показателями оценивающими эффективность деятельности медицинской организации. Однако метод оценки организационного профиля позволяет выявить устойчивые признаки, которые помогают оценить слабые и сильные стороны организационной культуры и учесть полученные результаты при разработке стратегии развития медицинской организации, реализации проектов и программ изменений.

## Литература (references)

1. Авдошин С.М., Песоцкая Е.Ю. Информатизация бизнеса. Управление рисками. – Москва: ДМК Пресс; 2011. – 176 с. [Avdoshin S.M., Pesockaja E.Ju. *Informatizacija biznesa. Upravlenie riskami.* – Moscow: DMK Press; 2011. – 176 p. (in Russian)]
2. Киселева Е.В., Крутцова М.Н., Приятелева Л.Г. и др. Методы организационной диагностики в управлении персоналом: учебно-методическое пособие для студ. высш. учеб. заведений / под ред. Киселевой Е.В. – Вологда: Вологодский филиал РАНХИГС, 2016. – 422 с. [Kiseleva E.V., Krutcova M.N., Prijateleva L.G. i dr. *Metody organizacionnoj diagnostiki v upravlenii personalom: uchebno-metodicheskoe posobie dlja stud. vyssh. ucheb. zavedenij* / pod red. Kiselevoj E.V. – Vologda: Vologodskij filial RANHIGS, 2016. – 422 p. (in Russian)]
3. Колмакова М.А. Особенности организационной культуры компаний строительного профиля // Знание. Понимание. Умение. – 2010. – №2. – С. 232-236. [Kolmakova M.A. *Osobennosti organizacionnoj kul'tury kompanij stroitel'nogo profilja* // Knowledge. Understanding. Skill. – 2010. – N2. – P. 232-236. (in Russian)]
4. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н. Фабрика процессов – новый формат организации образовательного процесса в высшем учебном заведении // Высшее образование в России. – 2018. – №5. – С. 37-41. [Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Bagirov R.N. *Vyshee obrazovanie v Rossii.* Higher Education in Russia. – 2018. – N5. – P. 37-41. (in Russian)]
5. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н. и др. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации // Забайкальский



- медицинский вестник. – 2018. – №3. – С. 37-45. [Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Bagirov R.N. i dr. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Transbaikalian Medical Journal. – 2018. – N3. – P. 37-45. (in Russian)]
6. Молоканова В.М. Профиль организационных ценностей как основа формирования портфеля развития организации // Технические науки – от теории к практике. – 2014. – №35. – С. 6-13. [Molokanova V.M. *Tehnicheskie nauki – ot teorii k praktike*. Technical sciences - from theory to practice. – 2014. – N35. – P. 6-13 (in Russian)]
7. Усачева П.И. Человеческий фактор в управлении проектами. 07.03.2019. URL: <https://storage.tusur.ru/files/36363/АОИ-1503> [Usacheva P.I. *Chelovecheskij faktor v upravlenii proektami*. 07.03.2019. URL: <https://storage.tusur.ru/files/36363/АОИ-1503> (in Russian)]

### Информация об авторах

*Брынза Наталья Семеновна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [brynzans@tyumsmu.ru](mailto:brynzans@tyumsmu.ru)

*Горбунова Ольга Петровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [gorbunovaop@72to.ru](mailto:gorbunovaop@72to.ru)

*Решетникова Юлия Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [reshetnikovayul@mail.ru](mailto:reshetnikovayul@mail.ru)

*Княжева Наталья Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [knyazhevann@tyumsmu.ru](mailto:knyazhevann@tyumsmu.ru)

УДК 364.466

**ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА «МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПО ОКАЗАНИЮ ДОБРОВОЛЬЧЕСКОЙ ПОМОЩИ СЕЛЬСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ» В СМОЛЕНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

© **Осипова Н.Н., Дмитриева Е.В., Коротченко А.А., Николаев С.В., Крикова А.В., Зайцева В.М.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме*

**Цель.** Предупредить, своевременно выявить заболевание и начать лечение – основная цель, которая стояла перед врачами-кардиологами, терапевтами, гинекологами, офтальмологами, неврологами.

**Методика.** Медико-консультативный прием проводили сотрудники клинических кафедр, ПНИЛ. Диагностические исследования и малоинвазивные технологии и ординаторы Смоленского государственного медицинского университета.

Добровольцы посетили город Демидов в Смоленской области с населением 6213 человек (75 человек было обследовано), деревню Темкино в Смоленской области с населением 2692 человек (80 человек было обследовано) и Даньково – деревня в Смоленской области с населением 205 человек (50 человек было обследовано).

**Результаты.** Принцип комплексного подхода в профилактике, ранней диагностике социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, используемый в реализации проекта с привлечением высококвалифицированных специалистов и волонтеров, позволит создать дополнительные условия для реализации основных государственных программ по здоровьесбережению среди сельского населения регионов ЦФО, в том числе Смоленской области.

**Заключение.** В процессе выездов высококвалифицированных специалистов, волонтеров, помимо оказания медико-консультативных мероприятий по диагностике социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний, были проведены мероприятия по пропаганде здорового образа жизни среди сельского населения для повышения компетентности и ответственности в вопросах здоровьесбережения, обучение сельского населения современным здоровьесберегающим технологиям, а также вовлечение молодежи в решение социально-значимых для страны задач.

*Ключевые слова:* добровольчество, волонтерство, медицинская помощь, сельское население

PROJECT IMPLEMENTED BY "THE INTERREGIONAL VOLUNTEERS' CENTER FOR PROVISION OF CARE FOR THE RURAL POPULATION" IN SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY  
Osypova N.N., Dmitrieva E.V., Korotchenko A.A., Nikolaev S.V., Krikova A.V., Zaitseva V.M.  
*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

*Abstract*

**Objective.** The primary aim of the project implemented was early identification and efficient prevention of diseases with involvement of cardiology and neurology experts, internists, gynecologists and ophthalmologists.

**Methods.** Medical consultations and diagnostic investigations with minimally-invasive procedures were performed by representatives of the University clinical staff and the Research Laboratory of Smolensk State Medical University.

Our medical volunteers implemented their project in the town of Demidov in Smolensk Oblast with population of 6213 residents (75 people were examined), the village of Temkino (Smolensk Oblast) with a population of 2692 residents (80 people were examined) and Dan'kovo village in Smolensk Oblast with a population of 205 resident (50 people were examined).

The results were statistically processed with Microsoft Excel 10 using "Data Analysis" application. Sample characteristics were presented as a mean  $\pm$  and a standard error mean. Statistically significant differences were accepted when the probability coefficient was  $>95\%$  ( $p < 0.05$ ).

**Results.** Principles of a comprehensive approach in prevention and early diagnostics of socially significant and chronic noncommunicable diseases provided by the highly qualified medical professionals and medical volunteers will create additional positive conditions and support for successful implementation of the National Health Care Programs among the rural population of Central Federal District, including Smolensk Oblast.

**Conclusion.** In implementation of the project highly qualified medical specialists and medical volunteers carried out both diagnostic and curative activities focused on socially significant chronic noncommunicable diseases and activities aimed at education of population in healthy life style. The activities covered population of the rural area to improve community responsibility and awareness of good health saving strategies, training the community in modern health-saving procedures, as well as involvement of young people in socially important national projects.

*Keywords:* volunteers' activities, volunteers, medical care, rural population

## Введение

В Российской Федерации под добровольческой (волонтерской) деятельностью [5] понимается добровольная деятельность в форме безвозмездного выполнения работ и (или) оказания услуг. Добровольческое движение [1], модель которого развивается во многих экономически развитых странах, можно охарактеризовать, как процесс институционального развития организованного добровольчества, направленный на повышение уровня вовлеченности граждан в добровольческую деятельность, результатом которого является увеличение социальной активности граждан, участвующих в решении социально значимых проблем общества; повышение объемов услуг, оказываемых социально ориентированными некоммерческими организациями нуждающимся людям. В результате данной модели «добровольчество» в обществе поддерживаются и усиливаются такие человеческие ценности как забота и помощь; реализация прав и ответственности членов общества; происходит познание нового и совершенствуется жизненный и человеческий потенциал; устанавливаются связи, которые независимо от различий способствуют тому, чтобы жить в здоровых, устойчивых сообществах, работать вместе над созданием инновационных решений общих проблем и построением общей судьбы. Одной из целей Министерства здравоохранения Российской Федерации является обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки [2]. Перед Министерством стоит ряд задач для реализации данной цели и это, в первую очередь, обеспечение достижения показателей, предусмотренных Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. №204, в частности, обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи. Для реализации отдельных задач становится очевидным необходимость разработки и реализации комплекса мер по формированию у населения ответственного отношения к своему здоровью и изменения моделей поведения направленных на профилактику заболеваний. На первый план выходят отказ от табакокурения и наркотиков, злоупотребление алкоголем, обеспечение условий для ведения здорового образа жизни, коррекция и регулярный контроль поведенческих и биологических факторов риска неинфекционных заболеваний на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях должны стать важнейшим направлением политики в области охраны здоровья.

Известно, что одной из ключевых задач Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации [4] должно стать создание общества для всех возрастов, включая формирование условий для использования знаний, опыта, потенциала граждан старшего поколения, проявление заботы о таких гражданах и оказание им необходимой помощи.

В Смоленском государственном медицинском университете реализуется уникальный добровольческий проект «Межрегиональный центр по оказанию добровольческой помощи сельскому населению», в рамках проекта создан межрегиональный центр по оказанию добровольческой помощи сельскому населению.

В настоящее время одним из основных вызовов долгосрочному развитию России является негативная тенденция к снижению численности населения за счет распространения социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний. Благодаря реализации проекта ожидается повышение качества и продолжительности жизни и периода трудоспособного возраста среди сельского населения за счет наглядного компетентного информирования разных возрастных групп по вопросам профилактики социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, проведения диагностических исследований сердечно-сосудистой, эндокринной, нервно-психической и репродуктивной систем с использованием современного оборудования,

медицинского консультирования высококвалифицированными специалистами, что в целом повысит эффективность организации медицинской помощи сельскому населению и сформирует ответственность за свое здоровье у жителей села.

Реализация проекта направлена на укрепление репродуктивного здоровья и предполагает проведение комплекса мероприятий в виде клинико-диагностического исследования состояния репродуктивной системы, информационно-просветительских лекций по вопросам профилактики абортов, бесплодия и других заболеваний, сексуального воспитания, что позволит повысить уровень медицинской грамотности сельского населения, и уровень показатели рождаемости, что улучшит демографическую ситуацию на территории регионов ЦФО. Для сельской молодежи проектом предусмотрена ранняя диагностика метаболических нарушений с использованием современного оборудования, формирование групп риска по развитию ожирения и сахарного диабета с последующим обучением культуре здорового питания и здорового образа жизни в целом, что позволит увеличить срок жизни населения страны.

Злоупотребление алкоголем, табаком и другими психоактивными веществами среди сельского населения часто связано с нестабильным нервно-психическим состоянием и приводит к значительному ухудшению функционирования сердечно-сосудистой и других систем организма. В ходе проекта планируется проведение комплексной неврологической и психолого-психиатрической диагностики с целью выявления причинно-следственных связей развития как болезней зависимости, так и их осложнений (депрессии, эпилепсия, сердечно-сосудистые заболевания и др.), обучение навыкам ранней диагностики нарушений психического функционирования и связанных с ним состояний зависимости.

Принцип комплексного подхода в профилактике, ранней диагностики социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, используемый в реализации проекта с привлечением высококвалифицированных специалистов и волонтеров, позволит создать дополнительные условия для реализации основных государственных программ по здоровьесбережению среди сельского населения регионов ЦФО.

Предупредить, своевременно выявить заболевание и начать лечение является основной целью, которая стояла перед врачами-кардиологами, терапевтами, гинекологами, офтальмологами, неврологами и педиатрами, психиатрами.

## Методика

Медико-консультативный прием проводили сотрудники клинических кафедр, ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» и ординаторы Смоленского государственного медицинского университета.

Добровольцы посетили город Демидов в Смоленской области с населением 6213 человек (75 человек было обследовано), деревню Темкино в Смоленской области с населением 2692 человек (80 человек было обследовано) и Даньково – деревня в Смоленской области с населением 205 человек (50 человек было обследовано).

Статистическая обработка результатов проводилась в MicrosoftExcel16 с использованием надстройки «Анализ данных». Выборочные характеристики представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней. Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

В ходе оказания добровольческой помощи участниками проекта был оказан медико-консультативный прием, который дополнялся аппаратно-диагностическими исследованиями. Обследовано 205 сельских жителей (табл. 1) в возрасте от 7 до 85 лет (средний возраст  $51,6 \pm 1,6$  года). Из них 84,8% женщин (средний возраст  $53,1 \pm 2,5$  года), 15,2% – мужчин (средний возраст  $47,8 \pm 5,6$  года). Состоят в зарегистрированном браке  $45,1 \pm 4,2\%$  пришедших на мероприятие человек, не состоят в браке –  $54,9 \pm 5,2\%$ . Из не состоящих в браке более половины являются вдовами (вдовцами). Инвалидность 2 группы имеют  $3,5 \pm 1,5\%$ , 3 группы –  $2,8 \pm 1,4\%$ . Достоверных различий по наличию инвалидности на мужской и женской выборке не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Процентное распределение образования населения в г. Демидове, д. Даньково, д. Темкино

Образование	Количество человек в %	Всего по области	г. Демидов	д. Темкино	д. Даньково
профессиональное высшее		29,17±3,79	34,25±5,55	31,67±5,43	27,19±3,91
профессиональное среднее		43,75±4,13	43,84±5,81	38,33±5,75	20,88±3,43
среднее		13,89±2,88	8,22±3,21	26,67±3,61	5,26±2,88
основное		4,86±1,79	13,70±4,02	3,33±1,53	3,51±1,02
начальное		1,39±0,98	4,25±1,55	3,39±0,68	5,26±1,78

Примечание. Результаты представлены в виде % – экстенсивный показатель встречаемости распределения образования населения в указанных населенных пунктах; M±m: среднее ± стандартная ошибка среднего; p – статистическая значимость; p < 0,05

В ходе медико-консультативного приема установлено, что в среднем было охвачено трудоустроенного населения 36%, социально защищенной группы пенсионеров – 45%, не имеющих занятости – 11% и студентов – 1% от общего количества обследованного населения. Результаты отражены в табл. 2.

Таблица 2. Процентное распределение занятости населения в г. Демидове, д. Даньково, д. Темкино

Занятость	Количество человек в %	Всего по области	г. Демидов	д. Темкино	д. Даньково
работает		36,11±4,00	36,84±4,52	35,48±4,96	45,38±5,21
пенсионер(ка)		44,67±4,11	45,61±4,66	43,01±5,13	43,01±5,13
студент(ка)		1,39±0,98	1,75±1,23	6,13±1,81	1,89±0,53
не работает		11,11±2,62	9,89±2,53	15,38±2,34	9,72±2,47

Примечание. Результаты представлены в виде % – экстенсивный показатель встречаемости распределения занятости населения в указанных населенных пунктах; M±m: среднее ± стандартная ошибка среднего; p – статистическая значимость; p < 0,05

В ходе реализации части проекта (рис. 1) было установлено, что наибольшую необходимость население испытывает в квалифицированной медицинской помощи врачей-кардиологов (17%) и офтальмологов (18%), терапевтов (14%), неврологов (15%). В случае необходимости врачи направляли пациентов на дополнительные исследования. Снять кардиограмму или получить заключение врача-диагноста после обследования на аппарате УЗИ можно было тут же на месте. Эндокринологи приехали с аппаратами для анализа уровня сахара в крови и практически сразу сообщали результаты медицинского исследования пациентам.

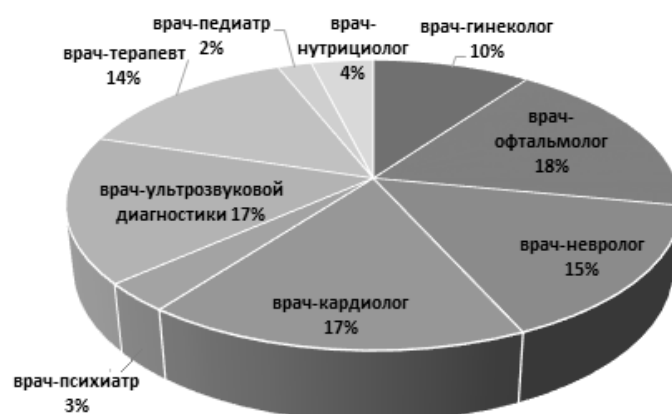


Рис. 1. Процентное распределение обращений к специалистам в г. Демидове, д. Даньково, д. Темкино

В ходе приема были установлены по Международной классификации болезней предварительные диагнозы (рис. 2, табл. 3), требующие, в некоторых случаях, более углубленного обследования.

Таблица 3. Сравнительный анализ процентного распределение выявленных диагнозов в г. Демидове, д. Даньково, д. Темкино на мужской и женской выборках

Код по МКБ 10	Количество человек в %	Всего по области	Женщины	Мужчины	p
I10 Эссенциальная (первичная) гипертензия. Высокое кровяное давление. Гипертензия (артериальная) (доброкачественная)		46,5±4,2	42,3±5,3	24,1±4,1	p<0,05
I20-I25 Ишемическая болезнь сердца		16,0±3,1	9,6±4,5	1,4±1,1	p<0,05
K29.7 Гастрит неуточненный		8,3±2,3	7,4±2,1	1,4±1,1	p<0,05
E65-E68 Ожирение и другие виды избыточности питания		5,6±1,9	5,2±2,7	4,1±2,2	p>0,05
H26.9 Катаракта неуточненная		13,2±2,8	13,2±2,8	7,8±2,1	p>0,05
K81.9 Холецистит неуточненный		7,6±2,1	4,1±2,2	2,3±1,8	p>0,05

Примечание. Результаты представлены в виде % – экстенсивный показатель встречаемости выявленных диагнозов в указанных населенных пунктах; M±m: среднее ± стандартная ошибка среднего; p – статистическая значимость; p<0,05 – различия достоверны, p>0,05 – различия не достоверны

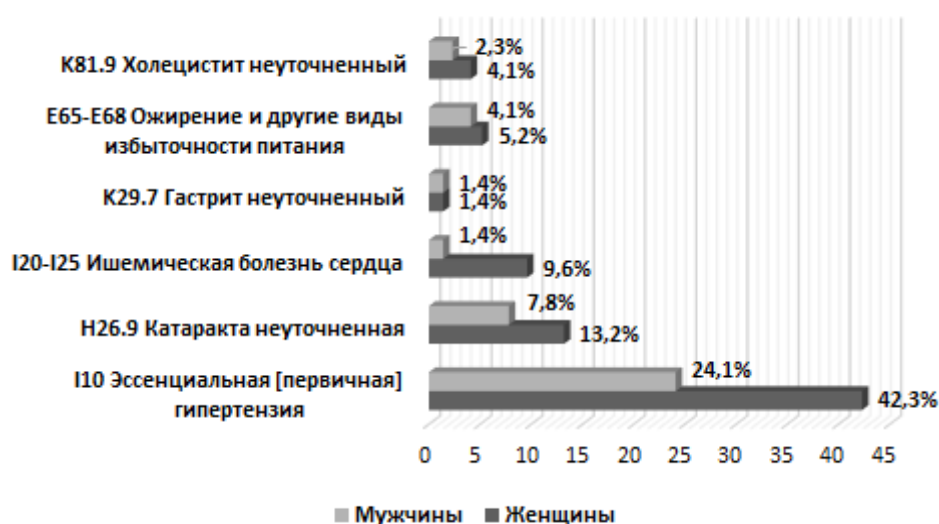


Рис. 2. Процентное соотношение выявленных диагнозов на женской и мужской выборке

В ходе работы были установлены достоверные различия в заболеваемости между мужской и женской выборками. Так у женщин наиболее часто встречаются такие нозологии (МКБ 10), как I10, I20-I25, K29.7

### Обсуждение результатов исследования

В настоящее время одним из основных вызовов долгосрочному развитию России является негативная тенденция к снижению численности населения за счет распространения социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний. Благодаря реализации проекта ожидается повышение качества и продолжительности жизни и периода трудоспособного возраста среди сельского населения за счет наглядного компетентного информирования разных возрастных групп по вопросам профилактики социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, проведения диагностических исследований сердечно-сосудистой, эндокринной, нервно-психической и репродуктивной систем с использованием современного оборудования, медицинского консультирования высококвалифицированными специалистами, что в целом повысит эффективность организации медицинской помощи сельскому населению и сформирует ответственность за свое здоровье у жителей села. Реализация проекта направлена на укрепление репродуктивного здоровья и предполагает проведение комплекса мероприятий в виде клинико-диагностического исследования состояния репродуктивной системы, информационно-просветительских лекций по вопросам профилактики абортов, бесплодия и других заболеваний, развития России до 2020 года» (Распоряжение Правительства РФ от 08.12.2011 №2227-р) сексуального воспитания, что позволит повысить уровень медицинской грамотности сельского

населения, и уровень показатели рождаемости, что улучшит демографическую ситуацию на территории регионов ЦФО, в том числе, Смоленской области. Для сельской молодежи проектом предусмотрена ранняя диагностика метаболических нарушений с использованием современного оборудования, формирование групп риска по развитию ожирения и сахарного диабета с последующим обучением культуре здорового питания и здорового образа жизни в целом, что позволит увеличить срок жизни населения страны. Злоупотребление алкоголем, табаком и другими психоактивными веществами среди сельского населения часто связано с нестабильным нервно-психическим состоянием и приводит к значительному ухудшению функционирования сердечно-сосудистой и других систем организма. Принцип комплексного подхода в профилактике, ранней диагностики социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, используемый в реализации проекта с привлечением высококвалифицированных специалистов и волонтеров, позволит создать дополнительные условия для реализации основных государственных программ по здоровьесбережению среди сельского населения области.

С каждым годом добровольчество все больше поддерживается государством и обществом [3]. Создание межрегионального центра по оказанию добровольческой помощи сельскому населению в Смоленском государственном медицинском университете направлено на снижение темпов роста и распространения социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний на территории Смоленской области с учетом нозологической уязвимости различных возрастных групп. В связи с нехваткой квалифицированных медицинских кадров и доступного диагностического оборудования в сельской местности снижен уровень оказания медицинской помощи на всех ее этапах (профилактическом, диагностическом, лечебном, реабилитационном), что подтверждается высокими показателями заболеваемости и смертности населения от хронических неинфекционных заболеваний и создает серьезную социально-экономическую и демографическую угрозы. Наибольший риск инвалидизации и хронификации трудоспособного сельского населения представляют заболевания нервной системы в виде инсульта, эпилепсии, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, психических расстройств (депрессия, алкоголизм), а также болезней сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Таким образом, увеличение количества сельского населения соблюдающего принципы здорового образа жизни; повешение медицинской грамотности сельского населения; увеличение количества впервые выявленных социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, что в дальнейшем приведет к своевременному лечению выявленных патологий; формирование у молодежи активной гражданской позиции за счет привлечения к решению социально-значимых задач; рост числа вовлеченных в просоциальную работу волонтеров других регионов.

## Заключение

В процессе выездов волонтеров, помимо оказания медико-консультативных мероприятий по диагностике социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний, были проведены мероприятия по пропаганде здорового образа жизни среди сельского населения для повышения компетентности и ответственности в вопросах здоровьесбережения, обучение сельского населения современным здоровьесберегающим технологиям, а также вовлечение молодежи в решение социально-значимых для страны задач.

## Литература (references)

1. Добровольчество РФ. – <http://добровольчество.пф/index.php/dobrovolcheskie-tsentry/dobrovolcheskoe-dvizhenie>. [[*Dobrovol'chestvo RF. Volunteering RF.* – <http://добровольчество.пф/index.php/dobrovolcheskie-tsentry/dobrovolcheskoe-dvizhenie>. (in Russian)]
2. План деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по 2021 годы. – <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/stranitsa-922> [Plan *deyateli'nosti Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii s 2016 po 2021 gody.* The plan of activities of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2016 to 2021. – <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/stranitsa-922> (in Russian)]
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 23 августа 2011 г. №713 «О предоставлении поддержки социально ориентированным некоммерческим организациям». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 23 avgusta 2011 g. №713 "O predostavlenii podderzhki social'noorientirovannym

- nekommercheskim organizacijam*”. Resolution of the Government of the Russian Federation of August 23, 2011 N713 “On providing support to socially oriented non-profit organizations”. (in Russian)]
4. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 №164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 05.02.2016 №164-r «Ob utverzhdenii Strategii dejstvij v interesah grazhdanstarshego pokoleniya v Rossijskoj Federacii do 2025 goda»*]. Order of the Government of the Russian Federation of 05.02.2016 N164-p “About the approval of Strategy of actions in interests of citizens of the senior generation in the Russian Federation till 2025”. (in Russian)]
  5. Федеральный закон от 11 августа 1995 года №135-ФЗ «О благотворительной деятельности и добровольчестве (волонтерстве)» в редакции от 05.02.2018 №15-ФЗ. [*Federal'nyj zakonot 11 avgusta 1995 goda N135-FZ “O blagotvoritel'noj deyatelnosti i dobrovol'chestve (volonterstve)” v redakciiot 05.02.2018 N15-FZ*]. Federal law of 11 August 1995 N135-FZ “On charitable activities and volunteering» as amended on 05.02.2018 N15-FZ. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Осипова Наталья Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии, начальник управления по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natinen@yandex.ru

*Дмитриева Елена Владимировна* – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru;

*Коротченко Антон Андреевич* – методист управления по социальной и воспитательной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: korot4enkoanton@gmail.com

*Николаев Сергей Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru;

*Зайцева Вера Михайловна* – кандидат психологических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru.



## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616. 91 / . 93

**О ЛИХОРАДКЕ В «ЛЕЧЕБНИКЕ» ИОГАННА ФРИДРИХА РИБЕЛЯ**

© Романов Н.А.<sup>1</sup>, Доросевич А. Е.<sup>2</sup>, Дмитриев И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме*

**Цель.** Изучение начального этапа истории русской медицинской терминологии.

**Методика.** В работе использован сравнительно-исторический метод исследования. Источниками исследования послужили труды российских и зарубежных учёных-медиков.

**Результаты.** Формирование русской научной медицинской терминологии началось в XVIII в. Творцами этой терминологии были авторы и переводчики медицинских сочинений – основоположники российской науки. Среди создававших систему русских медицинских терминов особое место занимает имя профессора Московского университета Ф. И. Барсука-Моисеева, который перевел на русский язык наибольшее количество медицинских книг в XVIII в. В 1791 г. им переведён с латинского «Лечебник» И. Ф. Рибеля. В представляемой статье анализируется русская медицинская терминология этого перевода, относящаяся к лихорадкам.

**Заключение.** Проведённый анализ названного перевода показывает терминотворчество переводчика, свидетельствует о том, что Ф. И. Барсук-Моисеев – активный участник сложного и многотрудного процесса создания терминологической системы отечественной медицины. В статье отмечены особенности терминологии упомянутого «Лечебника», отражающей уровень и характер медицинских сведений конца XVIII в., в частности, господство гуморальных воззрений в патологии того времени.

*Ключевые слова:* медицина, история, патология, лихорадки, терминология, Ф. И. Барсук-Моисеев

## ABOUT FEVER IN «MEDICAL ADVICE» BY JOHANN FRIEDRICH RIBEL

Romanov N.A.<sup>1</sup>, Dorosevich A.E.<sup>2</sup>, Dmitriev I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To investigate the initial stage of Russian medical terminology history.

**Methods.** A comparative historical research method was used in the study. The sources of investigation were the works of Russian and foreign medical scientists.

**Results.** The formation of Russian scientific medical terminology began in the XVIII century. The creators of this terminology were the authors and translators of medical writings – the founders of Russian science. Among those who created the system of Russian medical terms, a special place is occupied by the name of Professor of the University of Moscow F.I. Barsuk-Moiseev, who translated a huge amount of medical books into the Russian language in the XVIII century. In 1791, he translated from Latin Ribel's J.F. «Medical advice». In this article Russian medical terminology of this translation, relating to fevers, is analyzed.

**Conclusions.** The analysis of the above mentioned translated edition demonstrates creativity for terms creation of the translator and confirms, that F. I. Barsuk-Moiseev is an active participant in the complex and difficult process of terminological system of domestic medicine creation. The article describes the peculiarities of the terminology in the above-mentioned «Medical advice», reflecting the level and nature of medical data at the end of the 18<sup>th</sup> century, especially - the dominance of humoral theories in the pathology of that time.

*Keywords:* medicine, history of Pathology, fevers, terminology, F. I. Barsuk-Moiseev

## Введение

Как известно, первыми медицинскими книгами на русском языке были переводы преимущественно латинских сочинений западноевропейских авторов. В 1791 г. в Москве был напечатан переведённый с латинского «Полный и всеобщий лечебник, или полное и полезное врачебное наставление народу» доктора медицины Иоганна Фридриха Рибеля (Johann Friedrich Rubel, doctor der Medicin) [9, 15]. Этот «Лечебник» был переведён студентом Московского университета Фомой Ивановичем Барсуком-Моисеевым (1768-1811). Фома Иванович Барсук-Моисеев [1, 10] родился на Украине, учился в Киево-Могилянской академии, где получил солидную филологическую подготовку. Свою фамилию он составил из анаграммы слова *бурсак*; анаграмма – перестановка букв в слове, в результате чего образуется новое слово иного значения (от греч. *περὲς*, *περὲ*, *пере*, *через*, *вперёд* и *γραμμα*, *грамма* буква). В 1788 г. Барсук-Моисеев поступил на медицинский факультет. В 1794 г. им была защищена докторская диссертация «*de respiratione*» («О дыхании»), а в 1795 г. он становится экстраординарным профессором Московского университета. Предметами его преподавания были физиология, патология, терапия, семиотика, диететика [2, 12].

Целью статьи явлось изучение начального этапа истории русской медицинской терминологии, который сыграл существенную роль в формировании современной системы терминов отечественной медицины. Для этого с помощью сравнительно-исторического метода исследования проведен анализ появления новых медицинских терминов на начальном этапе их возникновения, в том числе в процессе перевода. Источниками исследования послужили труды российских и зарубежных учёных (Иоганна Фридриха Рибеля, Ф. И. Барсук-Моисеева и др.).

## Необходимость перевода «Лечебника»

В своём предисловии («предупреждение») к «Лечебнику» И.Ф. Рибеля Барсук-Моисеев Ф.И. отмечал: «Хотя уже и много находится у нас врачебных книг, где предлагаются средства к излечению болезней, разрушающих наше здравие; однако такой, каков есть сей лечебник, ... мы ещё не имеем на нашем природном языке. Его довольная полнота ..., описание всех болезней ... заслуживают, по справедливости, всякую похвалу и уважение». Переводчик признаётся также: «Ничто столько не делало мне затруднения в сем переводе, как технические, искусством то есть изобретённые и в употребление введенные термины, однако, я к изложению оных так, чтобы всяк мог разуметь их Российски, употреблял все возможные меры ...» (с. VII-VIII). *Технические* здесь – от греч. *τεχνη*, *techne*, наука, искусство, ремесло [3].

## Понятие о лихорадке

Значительное место в «Лечебнике» И. Ф. Рибеля уделено лихорадкам, к которым отнесены различные заболевания: «*Лихорадка* (*febris*) есть немогущество и неспособность производить действия надлежащим образом, которое происходит сначала от меньшего, а после от большего стремления жидкостей. Лихорадка всегда начинается ознобом и холодом, за которым последуют жар и преестественное биение в жилах ... Во всех лихорадках находится преестественное состояние в крови ...» (кн. 1, с. 212) [9].

Энциклопедический словарь медицинских терминов [14] так определяет понятие «*лихорадка*»: «*Лихорадка* (*febris*, *pyrexia*; син. жар, горячка) защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей и выражающаяся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела»; *pyrexia* (πυρ, πυρ, огонь, жар; ἔχω, echo, иметь) – лихорадочное состояние. Термин *лихорадка* возник в глубокой древности. Им обозначались различные болезни, сопровождавшиеся жаром. Поэтому понятия «*лихорадка*» и «*лихорадочная болезнь*» совпадали. С течением времени и развитием медицинской науки рассматриваться понятие «*лихорадка*» в целом стало рассматриваться как симптом заболеваний, как защитно-приспособительная реакция организма. Однако и в наши дни термин «*лихорадка*» используется для называния ряда нозологических форм. Например: Болотная лихорадка, Лихорадка скалистых гор [4].

## Разновидности лихорадок

В анализируемом «Лечебнике» лихорадки делятся на «*перемежающиеся* и *неперемежающиеся* или *безпрерывные*». Бесперывные лихорадки в свою очередь разделяются на *острая*, *преострая* и *весьма острая*, на *медленные* (*медлительные*) и *сухотные* или *чахотные* (*lentae et hecticae febres*), лат. *lentus*, медленный; *hecticus*, сухотный, чахотный. К перемежающимся лихорадкам (*intermittens febres*) «относятся ежедневная, тридневная, четверодневная ... лихорадки»

(intermittere, прерывать, перемежать). «Ежедневною лихорадкою (quotidiana) называется та, которая по прошествии 24 часов ... с ознобом и последующим за оным жаром приходит» (кн. 1, с. 213-214) [9]. «Тридневная перемежающаяся лихорадка или лихоманка (tertiana intermittens), которая по прошествии 48 часов ... с ознобом и последующим за оным жаром опять возвращается. Febris quartana, четверодневная лихорадка, возобновляющаяся на четвёртый день» (кн. 1, с. 218-220) [9].

Итак, русские названия ежедневной и четверодневной лихорадок – буквальный перевод их лат. прообразов. В русской синонимической паре, относящейся к трёхдневной лихорадке, первый компонент пары – буквальный, этимологический перевод лат. термина; народное название «*лихоманка*» – эквивалент этого термина, семантически коррелирующий с ним.

К острым лихорадкам в «Лечебнике» отнесены, в частности, гепатит, нефрит и спленит. «Печеночная лихорадка или воспаление в печёнке (febris hepatica) есть одна из острых лихорадок, которая происходит от воспаления печенки ... Припадки лихорадки печеночной суть следующие: начинается с долгодлительным ознобом, за которым последует жар, скорое ... и частое биение в жилах, великая жажда ... вкупе с тяготительною болью, правой бок занимающую ... Причины печеночной лихорадки или воспаления в печенке суть сии: стояние ... крови в печенке, которое происходит либо от многокровия, либо от избытия худых желчных соков и, следственно, скопления крови в печенке или порчи и завалов в оной ...» (кн. 1, с. 227-228) [9], греч. ηπαρ, hepar, hepatis, n., печень.

«Почечная лихорадка или воспаление в почках (febris nephritica) есть вид острых лихорадок, которая обыкновенно соединяется с воспалением почек. Припадки почечной лихорадки имеют сии: лихорадка почечная нападает на больных с болью, ощущаемою в чреслах или пояснице ... Потом последуют ... жар и сильное биение пульса ... Источником сея лихорадки могут быть многокровие, пресеченныя крови испражнения; стояние крови в почках, камышки, находящиеся в почках, и и употребление горячительных и мочегонительных лекарств» (кн. 1, с. 229-230) [9], греч. νεφρος, nephros, почка.

«Селезеночная (селезеношная) лихорадка или воспаление в селезенке (febris splenetica) есть одна из острых лихорадок, соединенная с воспалением селезенки» (кн. 1, с. 230-231) [9], греч. σπλην, splen и лат. lien – селезёнка. Таким образом, русские названия приведённых выше лихорадок: печёночная лихорадка, почечная лихорадка, селезёночная лихорадка – буквальные, этимологические переводы лат. терминов: febris hepatica, febris nephritica, febris splenetica. Русские названия же гепатита, нефрита, спленита: воспаление в печёнке, воспаление в почках, воспаление в селезёнке семантически родственны названным латинским терминам.

К преострым лихорадкам в анализируемом переводе отнесены ангина, плеврит и плевропневмония. Так, при описании ангины говорится: «*Жаба или воспаление в зевах*», «*жаба или жабная лихорадка (angina)* есть одна из преострых лихорадок, соединенная с воспалением зевов и мышц начала пищевого горла или гортани; следственно, жаба всегда ... соединена бывает с трудностью в глотании ...». Приключения жабы виною ... многокровие ... в языке и его мышцах, небе и миндалинных околязычных железах ...» (кн. 1, с. 234-236) [9]. Следовательно, русские термины *жаба или воспаление в зевах* – буквальный, этимологический перевод лат. angina. Составной термин *жабная лихорадка* семантически связан со своим латинским прототипом.

Далее идёт рассмотрение плеврита – «*Колотье или с колотьем соединенная лихорадка, колотье в боках (febris pleurítica)* есть одна из преострых лихорадок, соединенная с воспалением подреберной плевры». Дается также описание плевропневмонии – «Воспаление в лёгком или лихорадка, соединенная с воспалением подреберной плевры или междуреберных мышц. Первый вид *истинным колотьем (vera)*, а последний *ложным (spuria)* называется»; «Колотье в лёгком (peripneumonia)» (кн. 1, с. 218, 234, 236, 237-238, 240) [9], греч. πηρι, peri, около; πνευμονια, pneumonia, воспаление лёгких (воспаление лёгкого); πνευμων, pneumon, лёгкое. Греко-лат. pleuritis, воспаление подреберной перепонки, колотье в боку от лат. pleura из греч. πλευρα, pleura, плевра, подреберная плева (устарел.). Приведённые здесь названия плеврита и плевропневмонии семантически родственны своим латинским эквивалентам.

В данном разделе «Лечебника» И. Ф. Рибеля также рассматривается рожа – «Летучая, горячая опухоль, рожа или распалительная лихорадка (erysipelas) есть одна из преострых лихорадок, соединенная с воспалением поверхностной кожи ... с лёгким жаром, зардением и опухолью»; греко-лат. erysipelas от греч. ερυθρος, erythros, красный и πελας, pelas, кожа. Таким образом, лексема рожа (от диалектного «рожа-роза») семантически связана с греко-лат. erysipelas. Другие же компоненты представленного синонимического ряда семантически удалены от этого греко-лат. термина. «Распалительной лихорадки или рожи бывают источником желчная худосочность и ...

вещества, которые могут причинствовать кровяным застоям ..., так и искусством производимья испражнения, напр. ... кровопускания ланцетом ... производимья ...». В анализируемом разделе «Лечебника» говорится о флегмонозной роже для номинации которой использован синонимический ряд названий: – «Большей степень рожы, когда ..., припадки оной умножаются, называется *возгорением, болячкою или горячею кровяною опухолюю* (phlegmone)» (кн. 1, с. 241-243) [9], лат. phlegmone, воспаление, воспалительная опухоль от греч. φλεγμονή, phlegmone из φλέγμα, phlegma, огонь, жар, пламя, воспаление или φλέω, phlego, жгу, горю. Следовательно, лексема *возгорение* – буквальный, этимологический перевод греко-лат. термина phlegmone. Остальные компоненты данного синонимического ряда семантически родственны этому термину. В этом же разделе «Лечебника» описывается *диафрагматит* (син. диафрагмит) – «Воспаление грудобрюшной перепонки, преградогрудобрюшная лихорадка или возгорение грудобрюшной перепонки, преградогрудобрюшное воспаление (paraphrenitica febris s. paraphrenitis есть весьма острая лихорадка, соединенная с воспалением перепонки, отделяющей грудь от живота)» (кн. 1, с. 214, 245) [9]. Во «Врачебном словаре» А.Н. Никитина [8] отмечается: «Paraphrenitis, то же, что diaphragmitis», греч. *παρα*, para, около; φρήν, phren, φρήνος, phrenos – диафрагма и устарел. грудобрюшная преграда, перепонка. Терминоэлемент -itis – означает воспаление. Следовательно, термины воспаление (возгорение) грудобрюшной перепонки, преградогрудобрюшное воспаление – буквальный, этимологический перевод греко-лат. paraphrenitis; название лихорадки также буквальный, этимологический перевод лат. paraphrenitica. Причинами этой лихорадки считались «стояние крови в грудобрюшной перепонке, переселение злой материи к оной же перепонке ...» (кн. 1, с. 246) [9]. Необходимо сказать также, что греко-лат. phren и его синоним – diaphragma (диафрагма) обозначали также – душа, ум, сердце [7, 11]. Поэтому во «Врачебном словаре» А.Н. Никитина [8] читаем: «Phrenitis, то же, что encephalitis; от φρήν, phren, душа, ум; это название означает расстройство ума».

В переводе «Лечебника» И.Ф. Рибеля ряд названий применяется для названия дизентерии – «*Кровепоносная лихорадка или кровавой и с резом в животе соединенный понос*», «*кровавый понос* (dysenteria, dysenterica febris)». «*Кровепоносная лихорадка* (dysenterica febris) есть одна из весьма острых лихорадок, которая всегда соединена бывает с кровавым или рез в животе производящим поносом и воспалением кишек» (кн. 1, с. 247) [9]. В данной главе говорится о проявлении этой болезни: «Припадки и признаки кровавого поноса или кровепоносной лихорадки суть сии: Нападает лихорадка с великим сокрушением сил, ознобом, жаром ..., частым и скорым биением в жилах ..., резом или воркотанием и разными мучениями в животе, от чего приходит натужение при испражнении или непрерывное на низ хотение (tenesmus), испражнения желудка ... почти непрерывныя, частыя же всегда, которые бывают либо гноекровоавыя, либо кровавыя, либо смешанныя с кровью или кровяными полосками. Одним из признаков скорой смерти является чрезвычайно изхудалое лице (facies hippocratica). Причины же, представляемая о кровавом поносе, суть только одне мнения, никакого основания не имеющие ... Кровавой понос может ... произойти и от разных фруктов и овощей или плодов ...» (кн. 1, с. 247, 249) [9]. Таким образом, лат. dysenteria от греч. δυσεντερία, dysenteria, кровавый понос из греч. δυσ, dys, расстройство и εντερον, enteron, кишка. Следовательно, название дизентерии здесь – словообразовательная калька греко-лат. dysenteria. Термины *кровавый понос, кровавой и с резом в животе соединенный понос* – буквальный, этимологический перевод греко-лат. dysenteria. Составной термин *кровепоносная лихорадка* – буквальный, этимологический перевод лат. обозначения dysenterica febris. *Tenesmus*, жиление от греч. τεῖνω, teino, напрягать.

В разделе «О лихорадках» (отделение II) также содержится описание гектической лихорадки – «*Сухотная или чахотная лихорадка* (febris hectica)» есть вид медленных лихорадок, которая всегда почти соединена бывает с запором, вередом и порчею какой ни есть внутренности ... Причинами сея лихорадки бывают либо запоры и засорения в какой-нибудь благороднейшей внутренности, либо нарыв и загноение в оных ...» (кн. 1, с. 168, 214, 265-266) [9], лат. hecticus от греч. εκτικός, hecticon, изнурительный, сухотный. Следовательно, русские названия этой лихорадки – буквальные, этимологические переводы лат. термина febris hectica. В этом разделе «Лечебника» И.Ф. Рибеля тоже анализируется лихорадка, называемая «*Желчная лихорадка, горячка или огневица* (febris biliosa sive causus) есть преострая лихорадка ...», при которой «цвет на лице и в глазах ... бывает желтый ...». «Причинами сея лихорадки бывают худыя соки и мокроты желто- и черножелчныя, находящиеся в теле, изливание желчи в двенадцатиперстную кишку, где от того питательной сок портится и после смешивается с кровью ...» (кн. 1, с. 232-233) [9], лат. bilis, жёлчь; causus, жёлтая лихорадка, febris flava; flavus, жёлтый [5]. Таким образом, составной термин желчная лихорадка – буквальный, этимологический перевод латинских терминов febris biliosa sive causus, febris flava. Исконно русские слова *горячка* и *огневица* – семантические эквиваленты этих терминов. Так, например, в поэме М. М. Тереховского «Польза, которую растения смертным приносят» читаем: «Коль часто человек горит от огневицы! Коль часто он дрожит в ознобе трясавицы!» [13].

В разделе «О лихорадках» также даётся анализ натуральной оспы, кори и чумы. «*Оспа (воспа) или оспенная лихорадка (febris variolosa)* есть вид самых острейших лихорадок, которая соединяется с пятнами или, лучше сказать, с язвинами на теле, которые язвыны вообще называются *оспою (variola)*. Оспа, по большей части, свирепствует повальным и прилипчивым образом». «*Корьная лихорадка или корь (febris morbillosa)* есть вид весьма острых лихорадок, когда ... острая материя без загноения и чирышек выходит из тела наружу ... *корьная лихорадка* есть *высыпная лихорадка*, которая часто прилипчивым и повальным ходит образом», лат. morbilli, корь. «*Чума, мороваяязвенная или прилипчивая лихорадка, поветренная лихорадка (febris pestentialis)* есть вид весьма острых и высыпных лихорадок, которая бубоны или паховики и горючие чирьи производит на теле ... Виною сея болезни бывает материя чрезвычайно тонкая и жгучая, ядовитая, находящаяся в воздухе или приставшая к платью, пище и питию, которая материя весьма удобна к произрождению гнили в нашем теле. Также все издохновения или изпарения гнилыя и ядовитыя» (кн. 1, с. 214, 249-250, 254-255, 261) [9], лат. pestis, чума; бубон – лат. bubo, опухоль в паху – припадок любовострастной болезни, чумы и т. д. от греч. βουβων, bubon – железы подле срамных частей и также опухоль их; лат. bubo [8]. Таким образом, представленные здесь русские названия оспы, кори и чумы – оспенная лихорадка, корьная лихорадка, мороваяязвенная, поветренная лихорадка – буквальные, этимологические переводы соответствующих им латинских терминов. Исконно русские названия оспа (воспа), корь, чума семантически родственны этим терминам. Как отмечает В.И. Даль, в русском языке имелся ряд названий чумы: «Чума, язва, моровая язва, мор, повальное поветрие, моровое» [6].

## Заключение

Изложенное выше свидетельствует, что в переводе «Лечебника» И.Ф. Рибеля в качестве русских медицинских терминов Ф.И. Барсук-Моисеев использовал исконно русские слова, слова общеупотребительной лексики. Например: «*лихоманка*» перемежающаяся (рецидивирующая) лихорадка, «*жаба*» ангина, «*рожа*», «*оспа (воспа)*» натуральная оспа, «*корь*», «*чума*».

Вместе с тем анализируемый перевод содержит термины иноязычного (в основном греко-латинского) происхождения. Здесь используются единичные прямые заимствования иноязычных терминов. Например: *пульс* из лат. pulsus; *бубон* от греч. bubon. Ф.И. Барсук-Моисеев применяет также буквальные, этимологические переводы иноязычных наименований. Например: *печеночная лихорадка* из греко-лат. febris hepatica; греч. hepar, печень; *почечная лихорадка* из греко-лат. febris nephritica; греч. nephros, почка; *селезёночная лихорадка* из греко-лат. febris splenetica; греч. splen, селезёнка; *сухотная или чахотная лихорадка* из греко-лат. febris hecticus; греко-лат. hecticus, сухотный. Для терминологии этого перевода характерна выраженная синонимия (многочисленность) терминации. Так, обозначение одного медицинского понятия нередко сопровождалось применением двух и более терминов. Например: *почечная лихорадка или воспаление в почках* «нефрит»; *чума, мороваяязвенная или прилипчивая лихорадка, поветренная лихорадка* «чума». Ряд терминов, использованных в переводе «Лечебника» И.Ф. Рибеля дошли до наших дней, сохранив прежнюю форму и значение. Например: *лихорадка, рожа, оспа, корь, чума*. Многие термины этого перевода покинули активную терминологическую лексику. Например: *жаба* «ангина», *кровоавый понос* «дизентерия», *чахотная лихорадка* «гектическая лихорадка». «Лечебник» И.Ф. Рибеля отражает уровень и характер медицинских сведений конца XVIII в., выявляет преобладание гуморальных воззрений в патологии того времени. Так, например, при описании жёлчной лихорадки говорится, что «причинами сея лихорадки бывают худыя соки и мокроты ..., находящиеся в теле». Фрагмент перевода «Лечебника» И.Ф. Рибеля «О лихорадках», показывает, что десятки греко-латинских медицинских названий нашли свои русские эквиваленты под пером переводчика. Это свидетельствует о совершении им большой терминологической и терминотворческой работы, о значительной роли Ф. И. Барсука-Моисеева в формировании системы терминов отечественной медицины.

## Литература (references)

1. Барсук-Моисеев Ф.И. // Биографический словарь профессоров и преподавателей императорского Московского университета. – Ч. 1. – М.: Типография университета, 1855. – С. 62-63. [Barsuk-Moiseev F.I. // Biograficheskij slovar' professorov i prepodavatelej imperatorskogo Moskovskogo universiteta. *Biographical dictionary of professors and teachers of the Imperial Moscow University*. – Part 1. – Moscow: University Printing house, 1855. – P. 62-63. (in Russian)]
2. Биографический словарь профессоров и преподавателей императорского Московского университета. – Ч.2. – М.: Типография университета, 1855. – 520 с. [*Biograficheskij slovar' professorov i prepodavatelej*

- imperatorskogo Moskovskogo universiteta*. Biographical dictionary of professors and teachers of the Imperial Moscow University. – Part 2. – Moscow: University Printing house, 1855. – 520 p. (in Russian)]
3. Вейсман А.Д. Греческо-русский словарь. – 5-е изд. – СПб.: Изд. автора. Репринт 5-го изд. 1899 г. – М.: Греко-лат. кабинет Ю.А. Шичалина, 2006. – 1370 с. [Vejsman A.D. *Grechesko-russkij slovar'*. Greek-Russian dictionary. – М.: Greco-lat. cabinet Ju.A. Shichalina, 2006. – 1370 p. (in Russian)]
  4. Веселкин П.Н. Лихорадка // Большая медицинская энциклопедия. – 3-е изд. – Т. 13. – М.: Сов. энциклопедия, 1980. – С. 217-226. [Veselkin P.N. Lihoradka // *Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija*. Great medical encyclopedia. – 3rd ed. – V.13. – М.: Soviet encyclopedia, 1980. – P. 217-226. (in Russian)]
  5. Гринберг Л.П. Терминологический медицинский словарь. – 2-е изд. – СПб.: Изд. Я.А. Исакова; Печ. в Тип. Библиотеки мед. наук д-ра М. Хана, 1864. – 1063 с. [Grinberg L.P. *Terminologicheskij medicinskij slovar'*. – 2-e izd. – SPb.: Izd. Ja. A. Isakova; Pech. v Tip. Biblioteki med. nauk d-ra M. Hana, Terminological medical dictionary. – 2nd ed. – SPb.: Ed. I.A. Isakova; Pech. in the type. Libraries honey. Sciences Dr. M. Khan, 1864. – 1063 p. (in Russian)]
  6. Даль В.И. Толковый словарь живого великорусского языка: В 4-х т.: – СПб.: Диамант, 1996. (Репринтное изд.). – Т.4 – 712 с. [Dal' V.I. *Tolkovyj slovar' zhivogo velikoruskogo jazyka*. Explanatory dictionary of the living great Russian language: In 4 v.: – St.Pb.: Diamond, 1996. (Reprint ed.). – V.4 – 712 p. (in Russian)]
  7. Карузин П.И. Словарь анатомических терминов. – М., Л.: Гос. изд-во, 1928. – 293 с. [Karuzin P.I. *Slovar' anatomicheskikh terminov*. Dictionary of anatomical terms. – Moscow, Leningrad: State publishing house, 1928. – 293 p. (in Russian)]
  8. Никитин А.Н. Врачебный словарь ...– СПб.: Печ. в тип. имп. АН, 1835. – IV, 620 с. [Nikitin A.N. *Vrachebnyj slovar'* ... Medical dictionary ...– St. Petersburg.: Pr. in the printing house of the Imperial Academy of Sciences, 1835. – V.4 – 620 p. (in Russian)]
  9. Рибель И.Ф. Полный и всеобщий лечебник, или полный и полезное врачебное наставление народу (пер. с лат. Ф.И. Барсука-Моисеева). – М.: Печ. в Университетской тип. у В. Окорокова, 1791. – Кн. 1-2. [Ribel' I.F. *Polnyj i vseobshnij lechebnik, ili polnoe i poleznoe vrachebnoe nastavlenie narodu (per. s lat. F.I. Barsuka-Moiseeva)*. Complete and General practitioner, or a complete and useful medical advice of the people (tr. from lat. F.I. Barsuk-Moiseev. – Moscow: Oven. University pr. house at V. Okorokov, 1791. – Book 1-2. (in Russian)]
  10. Романов Н.А., Доросевич А.Е. Русская анатомическая терминология XVIII века. – 2-е изд., – Смоленск: Русич, 2012. – 671 с. [Romanov N.A., Dorosevich A.E. *Russkaja anatomicheskaja terminologija XVIII veka*. 2-e izd., Russian anatomical terminology of XVIII-th century. 2nd ed. – Smolensk: Rusich, 2012. – 671 p. (in Russian)]
  11. Рот О. Клиническая терминология. (пер. с немецк.). – СПб.:Изд. К.Л. Риккера, 1898. – 647 с. [Rot O. *Klinicheskaja terminologija*. (per. s nemeck.). Clinical terminology. – Saint-Petersburg: Ed. K.L. Rikquera, 1898. – 647 p. (in Russian)]
  12. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н. Организация и содержание учебного процесса на медицинском факультете Московского университета в XVIII веке // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1995. – №5. – С. 43-48. [Stochik A.M., Pal'cev M.A., Zatravkin S.N. *Problemy social'noj gigieny i istorija mediciny*. Problems of Social Hygiene and History of Medicine – 1995. – N5. – P. 43-48. (in Russian)]
  13. Тереховский М.М. Польза, которую растения смертным приносят. – 2-е изд. – Спб.: Печ. в Морской тип., 1809. – 12 с. [Terehovskij M.M. *Pol'za, kotoruju rastenija smertnym prinostjat*. The benefits that plants bring to mortals. – Saint-Petersburg: Marine print., 1809. – 12 p. (in Russian)]
  14. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – 2-е изд. / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 2001. – 960 с. [*Jenciklopedicheskij slovar' medicinskih terminov*. – 2-e izd. / Pod red. V.I. Pokrovskogo. Encyclopedic dictionary of medical terms. – 2nd ed. – Moscow: Medicine, 2001. – 960 p. (in Russian)]
  15. Rubel Johann Friedrich // *Lexikon der vom 1750 bis 1800 verstorbenen teutschen Schriftsteller: Eilfter Band*. – Leipzig, 1811. – P. 468-469.

### Информация об авторах

Романов Николай Александрович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru.

Доросевич Александр Евдокимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru.

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: igdm63@yandex.ru

## РАЗНОЕ

УДК 519.6-519.83-519.86

**ТОЧКИ ГОМЕОСТАЗА И СПОСОБЫ ИХ НАХОЖДЕНИЯ. Часть II**

© Прудников И.М.

Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме*

**Цель.** Целью работы явилось разработка методов поиска точек гомеостаза и равновесия в медицине, биологии, экономике и теории игр, в частности, режимов работы сложных биолого-медицинских устройств для биофабрикации искусственных тканеподобных образований (проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов». Заявка №35719 (2015-2019). Усовершенствуются методы покоординатного спуска и разрабатываются градиентные методы нахождения точек равновесия в модели, функциями потерь каждого объекта (субъекта) которой являются выпуклые каждая по своей переменной функции.

**Методика.** Для поиска точек равновесия используется усовершенствованный метод покоординатного спуска и градиентный метод. Для сглаживания негладких функций применяется интегральное усреднение по множеству, диаметр которого уменьшается в процессе оптимизации согласованно с шагом. Последнее позволяет получить равномерно по шагу к бесконечно малые функции, участвующие в разложении сглаживающих функций. Для полученных гладких функций применяются ранее разработанные методы. При применении метода покоординатного спуска используется усреднение и замена переменных.

**Результаты.** Построены усовершенствованные численные методы типа методов покоординатного и градиентного спуска поиска точек равновесия в экономике, медицине, биологии и теории игр. Доказана сходимости предельных точек к точкам равновесия. Даны правила согласованного стремления к нулю шага оптимизации и диаметра множества, по которому производят интегрирование.

**Заключение.** Разрабатывается новый подход для поиска точек равновесия, заключающийся в применении интегрального усреднения и последующей оптимизацией получившихся функций совместно с согласованным уменьшением шага и диаметра множества, по которому производят интегрирование. При применении метода покоординатного спуска применяется усреднение и замена переменных. Описан градиентный метод поиска точек равновесия.

*Ключевые слова:* точки равновесия по Нэшу, метод покоординатного спуска, метод градиентного спуска, интегральное усреднение Стеклова, точка некооперативного равновесия, точки гомеостаза

## POINTS OF HOMEOSTASIS AND THE METHOD TO FIND THEM. PART II

Prudnikov I.M.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to develop methods to find homeostasis and equilibrium points in medicine, biology, economics and game theory, in particular, the modes of operation of complex biological-medical devices for the biofabrication of artificial tissue-like formations (the Skolkovo Foundation project "Universal Platform of Frankenstein" for the biofabrication of artificial tissues and bodies" Application N35719 (2015-2019). The methods of coordinate descent are improved and gradient methods are developed for finding the equilibrium points in the model. The functions of losses of each object of the model are the convex functions in one of their variables.

**Methods.** To find the equilibrium points, the gradients and coordinate descent methods are used. To reduce a more complicated case with nonsmooth functions describing the state of each element of the system as damage, loss, or profit, to a case with smooth functions the Steklov average integrals are used that turn nonsmooth functions into smooth ones, for which previously developed numerical methods can

be used for finding the equilibrium points. In the process of optimization, the diameters of the sets  $D_k$ , which on an average take place over, are decreased in coordination with the step. The latter allows to obtain infinitesimal small uniformly in  $k$  functions participating in the decomposition of smooth functions. When applying the method of coordinate descent, averaging and changing the variables are used.

**Results.** Improved numerical methods such as coordinate and gradient descent methods for finding the equilibrium points in economics, medicine, biology, and game theory are constructed. The convergence of limit points to the equilibrium points is proved. The rules for coordinated decrease of the steps  $\lambda_k$  during optimization and the diameters  $d(D_k)$  of the set  $D_k$  are given.

**Conclusion.** A new approach is being developed to search for the equilibrium points, which consists in applying the integral averaging and subsequent optimization of the resulting functions together with a consistent reduction of the step and diameter of the set over which integration is done. When applying the method of coordinate descent, averaging and change of variables are used. A gradient method for finding the equilibrium points is described.

*Keywords:* equilibrium points by Nash, method of coordinate descent, method of gradient descent, Steklov integral, noncooperative equilibrium points, homeostasis points

## Введение

Для биофабрикации искусственных тканеподобных образований с заданными биологическими свойствами с применением технологии саморазвивающихся эндотелиальных капиллярных сетей (Проекты РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций» и №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (формирование в культуре эндотелия *in vitro* функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)» (1994-1998 гг.), проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов» Заявка №35719 (2015-2019), науч. рук. проф. В.А. Глотов ) при выполнении НИОКР требуется решение ряда сложных научно-технических и математических задач, связанных с разработкой алгоритмов управляемого долговременного поддержания заданных условий культивирования эндотелия (гомеостаза) в активных зонах реакторов специализированных микрофлюидных чипов. Сюда входит оптимизация управления такими параметрами среды как pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $pK^+$ ,  $pCa^+$ ,  $T^\circ C$ , давления, скорости потоков питательной среды, другими специальными показателями (бактериальное, грибковое, вирусное загрязнение среды, наличие других клеточных популяций) и др., управления специализированными микронасосами, микрофлюидными чипами-контейнерами, системой распределения потоков, открытием и закрытием портов для подключения через совместимые интерфейсы других периферийных устройств и чипов [2,3]. Все эти параметры взаимосвязаны между собой: изменяя один из них, мы изменяем другой. Таким образом, мы имеем дело со сложной открытой кибернетической системой, требующей специальных алгоритмов управления. Состояние, которое мы стремимся найти, есть точка гомеостаза, или иначе говоря, точка равновесия в рассматриваемой биологической системе. Точки равновесия встречаются во многих областях знаний и жизнедеятельности человека, хотя бы потому, что сам человек – это сложная биологическая саморегулирующаяся система. Мы знаем насколько важны точки равновесия в биологии, в экономике, теории игр.

В работах [1, 12-16] было дано определение точек гомеостаза и точек равновесия по Нэшу. В статье [11] впервые дан метод нахождения точки равновесия по Нэшу и точек гомеостаза для негладкого случая, когда функции, описывающие потери или прибыль – недифференцируемые. Этот метод обладал недостатком, заключающемся в том, что для получения точки равновесия надо сперва построить последовательность точек из решения оптимизационной задачи, найти их все предельные, а потом уже среди предельных находить снова предельные точки. Смысл статьи заключался в том, что для решения поставленной задачи требуется сгладить исходные функции таким образом, чтобы точки экстремума новых функций находились вблизи точек экстремума исходных функций, и эту близость можно было бы оценить и уменьшать в процессе оптимизации. Для такого сглаживания годится интегральное усреднение, подобное интегральному усреднению Стеклова. Разница заключается в том, что множество, по которому идет усреднение, не постоянное, а меняется.

В статье будет усовершенствован метод нахождения точек гомеостаза и точек равновесия. В процессе оптимизации мы будем соразмерно с уменьшением шага  $\lambda_k$  уменьшать диаметр



множеств  $D_k$ , по которым происходит интегральное усреднение. Такой способ существенно ускорит процесс поиска, так как не надо будет находить предельные точки среди предельных.

Кроме того, построены градиентные методы поиска точек равновесия. В некоторых случаях можно оценить даже скорость их сходимости. В общем случае градиентные методы будут сходиться в малой окрестности точки равновесия. Известно, что в негладком случае градиентные методы также, как и методы покоординатного спуска, не сходятся к оптимальной точке [4]. Поэтому для применения таких методов требуется также сделать интегральное сглаживание негладких функций, которое гарантирует близость точек экстремума новых функций к точкам экстремума исходной функции.

В результате численных экспериментов было выявлено, что методы покоординатного спуска поиска точек равновесия могут зацикливаться или расходиться, когда расстояние между точками, получаемыми в процессе оптимизации неограниченно увеличиваются. Для сходимости точек в методе покоординатного спуска предлагается также применять *усреднение и замену переменных* с соответствующей заменой порядка оптимизации по соответствующим переменным.

Напомним основные определения и термины. Пусть физическое состояние организма описывается  $m$  функциями  $f_1(x_1, x_2, \dots, x_m)$ ,  $f_2(x_1, x_2, \dots, x_m)$ , ...,  $f_m(x_1, x_2, \dots, x_m)$ , зависящих от  $m$  параметров  $x_1, x_2, \dots, x_m$ . Тогда равновесное состояние организма – это такое состояние  $x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_m$ , для которого изменение одного из параметров, например  $x^*_j$ , ведет к увеличению соответствующей функций  $f_j(\cdot)$ , то есть

$$f_j(x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_j, \dots, x^*_m) \leq f_j(x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_{j-1}, x_j, x^*_{j+1}, \dots, x^*_m)$$

В экономике равновесные состояния были введены Дж. Нэшем. В 1950-1953 гг. им были опубликованы статьи и доказаны теоремы о существовании при определенных условиях ситуации равновесия [13-16].

Образуем вектор  $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)$ , называемый мультистратегией, составленный из чистых стратегий  $x_i \in S_i$ , принадлежащий компактному множеству  $S_i$ . Считаем, что вектор  $x$  принадлежит выпуклому компактному множеству  $S = S_1 \times S_2 \times \dots \times S_m \in \mathbb{R}^m$ , составленному из декартова произведения выпуклых компактных множеств  $S_i, i \in 1:m$ . Все игроки выбирают стратегии независимо друг от друга. Здесь и далее  $\mathbb{R}^m$  –  $m$ -мерное евклидово пространство.

Определение. Мультистратегия  $x^* = (x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_m) \in S$  в некооперативной игре  $m$  лиц называется некооперативным равновесием, если для каждого  $j \in 1:m$  и любого  $x_j \in S_j$  выполняется написанное выше неравенство.

Определения равновесного состояния в медицине, экономике и теории игр подобны друг другу [1], [12-16]. В 1950 г. Дж. Нэш доказал следующую теорему.

Теорема 1 [13]. Пусть для любого  $i \in 1:m$  множества  $D_i$  выпуклые компакты и функции  $f_i(\cdot)$  – выпуклые по  $x_i$ . Тогда в некооперативной игре с  $m$  лицами существует ситуация равновесия.

Для определения точек равновесия разрабатываются методы, подобные методу покоординатного и градиентного спуска.

## Методика

Опишем метод поиска состояния равновесия при условии, что функции  $f_i(x_{-i}, x_i): S \rightarrow \mathbb{R}$ , где  $x_{-i} = (x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_m)$ , выпуклые по  $x_i$ . В общем случае  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , – липшицевые, недифференцируемые функции. Обозначим через  $f_{i,x_i}(\cdot)$  производную по переменной  $x_i$  функции  $f_i(\cdot)$ . Будем считать, что для выпуклого компактного множества  $S$  для любого  $i \in 1:m$  верно включение  $\{x \in \mathbb{R}^m \mid f_i(x) < f_i(x_0)\} \subset \text{int } S$ , где  $x_0$  – начальная точка. (Здесь  $\text{int } S$  – внутренность множества  $S$ ). Это, очевидно, выполняется для коэрцитивных функций  $f_i(\cdot)$  [5], которым принадлежат сильно выпуклые функции, и достаточно большого по диаметру выпуклого компактного множества  $S$ . В общем случае для данного предположения множество  $S$  может быть всем пространством  $\mathbb{R}^m$ . Введем субдифференциал функции  $f_i(\cdot)$  по переменной  $x_i$ . По определению

$$\partial_{x_i} f_i(x) = \{w_i \in \mathbb{R} \mid w = (w_1, w_2, \dots, w_{i-1}, w_i, w_{i+1}, \dots, w_m) \in \mathbb{R}^m, \\ (w, a e_i) = a w_i \leq f_i(x + a e_i) - f_i(x) \quad \forall a \in \mathbb{R}\}.$$

Здесь  $(w, e_i)$  – скалярное произведение векторов  $w, e_i$ , которое, очевидно, есть  $i$ -ая координата вектора  $w$ . Дадим определение полунепрерывности сверху (ПН.СВ) многозначного отображения (МО) в точке [5].

Определение. МО  $\mathcal{A}_x f_i(\cdot)$  называется ПН.СВ в точке  $y$ , если для любых последовательностей  $\{y_k\}$  и  $\{w_k\}$ ,  $w_k \in \mathcal{A}_x f_i(y_k)$ , для которых  $y_k \rightarrow y, w_k \rightarrow w$  при  $k \rightarrow \infty$ , следует включение  $w \in \mathcal{A}_x f_i(y)$ .

Можно доказать [11] следующую лемму.

Лемма 1. Субдифференциальное отображение  $\mathcal{A}_x f_i(\cdot)$  ПН.СВ в любой точке  $x_i \in \text{int } S_i$ .

Пусть найдена  $k$ -ая точка  $z_k \in \mathbb{R}^m$  оптимизационного процесса. Найдем точку  $z_{k+1}$ . Процесс будет состоять из  $m$  шагов. Положим в качестве координатных векторов следующие векторы  $e_1 = (1, 0, 0, \dots, 0)$ ,  $e_2 = (0, 1, 0, \dots, 0)$ , ...,  $e_m = (0, 0, 0, \dots, 1)$ .

**Алгоритм поиска точки равновесия схожий с методом покоординатного спуска** Метод покоординатного спуска для недифференцируемой функции, как известно [4], не сходится к точке минимума. Поэтому  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , заменяют на  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , которые строятся следующим образом

$$\varphi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x+y) dy, \quad (1)$$

$i \in 1:m$ , где  $D$  - произвольное выпуклое компактное множество,  $0 \in \text{int } D$ ,  $\mu(D) > 0$  – мера Лебега множества  $D$ . Как доказывается [10],  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , - непрерывно дифференцируемые по  $x$  функции.

Одно из свойств функций  $\varphi_i(x), i = 1:m$ , заключается в том, что, как и функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , они выпуклые каждая по своей переменной  $x_i$ , что можно доказать по аналогии с тем, как это делалось в статье [10] при доказательстве выпуклости функции  $\varphi_i(\cdot)$  по переменным  $x_i, i = 1:m$ , если функция  $f_i(\cdot)$  выпуклая по переменным  $x_i, i = 1:m$ .

Применение поочередного покоординатного спуска для функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , может давать расходящуюся последовательность, когда расстояния между точками, получаемыми при оптимизации на каждом шаге, неограниченно увеличиваются. Также возможен случай, когда получающиеся точки зацикливаются. Приводятся примеры на этот счет.

Для сходимости получившейся последовательности точек требуется применять *усреднение и замену координат* с заменой порядка покоординатной оптимизации. Нетрудно показать, что при условии коэрцитивности функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , функции  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , также коэрцитивны.

### Метод покоординатного спуска поиска точек равновесия по Нэш

Шаг 1. Рассмотрим прямую  $y_1(\alpha) = z_k + \alpha e_1, \alpha \in (-\infty, +\infty)$ , и найдем  $\alpha_1$  такое, что

$$\varphi_1(y_1(\alpha_1)) = \min_{y_1(\alpha) \in S} \varphi_1(y_1(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_1$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Полагаем  $z_{k+1} = y_1(\alpha_1)$ .

Шаг 2. Рассмотрим прямую  $y_2(\alpha) = z_k + \alpha e_2, \alpha \in (-\infty, +\infty)$ , и найдем  $\alpha_2$  такое, что

$$\varphi_2(y_2(\alpha_2)) = \min_{y_2(\alpha) \in S} \varphi_2(y_2(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_2$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Полагаем  $z_{k+2} = y_2(\alpha_2)$ .

Шаг 3. И так далее до  $m$ -ого шага.

Шаг  $m$ . Рассмотрим прямую  $y_m(\alpha) = z_k + \alpha e_m, \alpha \in (-\infty, +\infty)$ , и найдем  $\alpha_m$  такое, что

$$\varphi_m(y_m(\alpha_m)) = \min_{y_m(\alpha) \in S} \varphi_m(y_m(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_m$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Полагаем  $z_{k+m} = y_m(\alpha_m)$  и возвращаемся к шагу 1.

Возможна ситуация, что описанный метод зацикливается. Например, если для дифференцируемых функций  $f_i(\cdot), i = 1, 2$ , кривые  $f'_{i, x_i}(x) = 0, i = 1, 2$ , есть, например,  $x_2 = x_1, x_2 = -x_1$ , то  $y_{2m}(\alpha_{2m}) = y_1(\alpha_1)$ . В этом случае надо сделать  $2m$  шагов согласно данному методу и применить *усреднение*

$$z_{m+1} = \frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} y_i(\alpha_i).$$

Также возможен случай, когда для последовательности  $\{z_k\}$ , построенной согласно методу покоординатного спуска, расстояние между точками неограниченно увеличивается при  $k \rightarrow \infty$ . Такую последовательность  $\{z_k\}$  будем называть *расходящейся*. Приведем пример на этот счет. Пример. Пусть заданы две дифференцируемые выпуклые функции  $f_1(\cdot), f_2(\cdot): \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ . Пусть также линии минимумов этих функций по переменным  $x_1$  и  $x_2$  соответственно при фиксированной

оставшейся переменной, т.е. линии  $\Pi_i, i=1,2$ , определяемые равенствами  $\Pi_i = \{x = (x_1, x_2) \in R^2 \mid f'_{i,x_i}(x) = 0\}$ , для  $i=1,2$  есть соответственно прямые  $x_2=1/3 x_1, x_2=1/2 x_1$  на плоскости  $R^2$ , проходящие в первой и третьей четвертях и пересекающиеся под острым углом. Тогда оптимизационный процесс, построенный согласно алгоритму 1, для любой из первой четверти начальной точки, находящейся внутри области, определяемой острым углом, будет давать последовательность точек  $\{z_k\}$ , получающуюся пересечением в процессе оптимизации горизонтальными прямыми  $x_2=c_2$ , где  $c_2$  - константа, прямой  $x_2=1/3 \cdot x_1$  и вертикальными прямыми  $x_1=c_1$ , где  $c_1$  - константа, прямой  $x_2=1/2 \cdot x_1$ . Легко видно, что последовательность  $\{z_k\}$  и ее произвольная выпуклая комбинация будут расходиться и не будут сходиться к точке равновесия по Нэшу, которая в данном случае есть точка пересечения прямых  $\Pi_i, i=1,2$ , - начало координат.

Для того чтобы получить последовательность  $\{z_k\}$ , сходящуюся к точке равновесия по Нэшу, надо помимо усреднения применять *замену переменных*, когда, например, переменную  $x_1$  заменяют переменной  $x_2$ , а переменную  $x_2$  на переменную  $x_1$ . Также надо при такой замене вместо оптимизации по переменной  $x_1$  делать на первом шаге оптимизацию по переменной  $x_2$ . Всегда можно так заменить переменные, чтобы получившаяся последовательность точек  $\{z_k\}$  при применении метода покоординатного спуска стала сходящейся.

Определение. Назовем  $\varepsilon(D)$  точкой равновесия функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , такую точку  $x^*_\varepsilon$ , для которой множеству  $x^*_\varepsilon + D$  принадлежит точка равновесия  $v^* = (v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_m)$  функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , по переменной  $x_i$ , т.е.

$$f_i(v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_m) \leq f_i(v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_{i-1}, x_i, v^*_{i+1}, \dots, v^*_m) \quad \forall x_i \in S_i.$$

Функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , - гладкие, выпуклые по  $x_i$ . Поэтому для них выполняются условия теоремы Нэша. Прежде всего заметим, что для гладких функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , метод покоординатного спуска вместе с операциями усреднения и замены переменных дает последовательность точек  $\{z_k\}$ , любая предельная точка которой есть точка равновесия функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Благодаря методу усреднения и замены координат в процессе поиска точки равновесия мы получаем последовательность точек, которые будут стремиться к точкам пересечения поверхностей  $\Pi'_i, i \in 1:m$ , определяемых равенствами  $\phi'_{i,x_i}(\cdot)=0$ , которые в свою очередь есть точки равновесия для функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ .

Лемма 2 [11]. Любая предельная точка  $z^*$  последовательности  $\{z_k\}$  является  $\varepsilon(D)$  точкой равновесия функции  $f_i(\cdot)$  по переменной  $x_i, i \in 1:m$ .

В [11] описан метод, показывающий, как получить точки равновесия для функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , из  $\varepsilon(D)$  точек равновесия функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Обозначим через  $u_k \in \varepsilon(D)$  точки равновесия функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , вычисленных согласно (1) для  $D=D_k$ . Уменьшаем диаметр множества  $D_k$ , по которому идет интегрирование, т.е.  $\text{diam}(D_k)=d(D_k) \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$ . В итоге получаем последовательность точек  $\{u_k\}$ .

Теорема 2 [11]. Любая предельная точка  $u^*$  последовательности  $\{u_k\}$  является точкой равновесия по Нэшу функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ .

Недостатком описанного метода является то, что для получения предельной точки  $u^*$  последовательности  $\{u_k\}$  надо построить каждую точку  $u_k$  для постоянного множества  $D_k$ . При увеличении  $k$  диаметры множеств  $D_k$  устремляем к нулю. При поиске точки  $u_k$  применяем методы одномерной оптимизации [9] для функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , по переменным  $x_i$  соответственно. Надо так изменить метод поиска точек  $u^*$ , чтобы уменьшение диаметров множеств  $D_k$  происходило в процессе оптимизации соразмерно с уменьшением шага  $\lambda_k$ , что и сделано ниже.

Основное отличие дифференцируемого (гладкого) случая от недифференцируемого (негладкого) случая заключается в том, что в разложении для негладких функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m, f_i(x + \alpha e_i) = f_i(x) + (f'_{i,x_i}(x), \alpha e_i) + \bar{o}_{i,x}(\alpha), \bar{o}_{i,x}(\cdot)$  не являются равномерно бесконечно малыми функциями по  $x$ . При замене функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , на функции  $\phi_i(\cdot), i \in 1:m$ , мы приходим к гладкому случаю, так как функции  $\phi_i(\cdot), i \in 1:m$ , для фиксированного множества  $D$ , являются непрерывно дифференцируемыми функциями. В разложении  $\phi_i(x + \alpha e_i) = \phi_i(x) + (\phi'_{i,x_i}(x), \alpha e_i) + o_{i,x}(\alpha), o_{i,x}(\cdot)$  - равномерно бесконечно малые функции, зависящие от выбранного множества  $D$ . В [10] показано, что при выборе множества  $D$  в виде шара или квадрата, т.е. для  $D$  равномерно вытянутого по всем направлениям, производная  $\phi'_{i,x_i}(\cdot), i \in 1:m$ , липшицева с константой Липшица  $L_i/d(D)$ , где  $L_i$  - константа Липшица функции  $f_i(\cdot)$  по переменной  $x_i, d(D)$  - диаметр множества  $D$ . Запишем систему неравенств

$$|o_{i,x}(\alpha)| = |\phi_i(x + \alpha e_i) - \phi_i(x) - (\phi'_{i,x_i}(x), \alpha e_i)| \leq \alpha_k \|\phi'_{i,x}(\xi) - \phi'_{i,x}(x)\| \leq \alpha L_i / d(D) \|\xi - x\| \leq \alpha^2 L_i / d(D).$$

Здесь  $\xi$  принадлежит отрезку  $[x, x + \alpha e_i]$ . Отсюда  $|o_{i,x}(\alpha)/\alpha| \leq \alpha L_i / d(D)$ . Следовательно, если в процессе поиска точек равновесия по Нэшу мы будем сжимать множество  $D_k$  таким образом, чтобы для шага  $\lambda_k$  оптимизационного процесса и диаметра  $d(D_k)$  выполнялось равенство

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \lambda_k / d(D_k) = 0, \quad (2)$$

то  $o_{i,x}(\cdot)$  будут равномерно бесконечно малыми для любого  $x$  на каждом шаге  $k$ . Если для  $\lambda_k$  и

$d(D_k)$  выполняется равенство (2), то будем говорить о *согласованном уменьшении шага  $\lambda_k$  и диаметра  $d(D_k)$*  для метода покоординатного спуска.

### Модифицированный метод поиска точки равновесия с применением функций $\varphi_i(\cdot)$ и согласованного уменьшения шага $\lambda_k$ и диаметра множеств $D_k$ .

Шаг 1. Выбираем множество  $D_k$  в виде  $m$ -мерного шара или куба. Применяем описанный выше алгоритм поиска точки равновесия для дифференцируемых функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , вычисленных по формуле (1).

Шаг 2. Если последовательность  $\{z_k\}$  ограничена, но имеет координаты  $x_i$  не монотонные при выполнении  $2m$  шагов метода покоординатного спуска для дифференцируемых функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , то находим среднюю точку получившихся точек  $u_i, i \in 1:2m$ , и полагаем

$$z_{m+1} = \frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} u_i.$$

Если последовательность  $\{z_k\}$  такая, что расстояние между точками  $z_k$  увеличивается, то производим перестановку расходящихся переменных у функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , с последующей перестановкой порядка оптимизации по соответствующим переменным. Если для некоторой последовательности  $\{\varepsilon_k\}, \varepsilon_k \rightarrow +0$  при  $k \rightarrow \infty$  выполняется неравенство

$$\lambda_k / d(D_k) < \varepsilon_k, \quad (3)$$

где  $\lambda_k$  длина  $k$ -ого шага, то уменьшаем диаметр множества  $D_k$  таким образом, чтобы в итоге левая часть неравенства (3) стремилась к нулю при  $k \rightarrow \infty$ . Полагаем  $k=k+1$  и переходим к шагу 1. В итоге получаем последовательность точек  $\{z_k\}$ .

Теорема 3. Любая предельная точка  $z^*$  последовательности  $\{z_k\}$ , полученной применением шагов 1 и 2 метода покоординатного спуска для непрерывно дифференцируемых функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , является точкой равновесия по Нэшу в некооперативной игре с функциями потерь  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ . Доказательство. Проведем рассуждения, используемые при доказательстве теоремы 1 [7]. Согласно этой теореме и описанию метода покоординатного спуска

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|\varphi'_{i,x_i}(z_k)\| = 0$$

для любого  $i \in 1:m$ . В противном случае какая-то из функций  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , была бы неограниченной либо последовательность  $\{z_k\}$  не была бы сходящейся. Предельное равенство следует из равномерно бесконечной малости по  $k$  функций  $\varphi_{ik}(\cdot)$  в разложении  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ . Отсюда получаем включение  $0 \in \partial_{x_i} f_i(z^* + y_i(D_k)) + B_{\delta_k}^m(0)$ , где  $y_i(D_k) \in D_k, B_{\delta_k}^m(0)$  –  $m$ -мерный шар в  $R^m$  с центром в нуле и радиусом  $\delta_k$ . Так как диаметры  $d(D_k) \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$ , то из ПН.СВ отображения  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  следует включение  $0 \in \partial_{x_i} f_i(z^*)$  для всех  $i \in 1:m$ . Но последнее и означает, что  $z^*$  точка равновесия функций  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , по координатам  $x_i, i \in 1:m$ , соответственно, что и требовалось доказать. Теорема доказана.  $\square$

Если функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , недифференцируемые, то градиентные методы, упомянутые выше, могут не сходиться. Будем считать функции  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , липшицевыми с константами  $L_i$  соответственно по совокупности переменных  $x_i, i \in 1:m$ . Заменяем  $f_i(\cdot), i \in 1:m$ , на функции  $\Phi_i(\cdot), i \in 1:m$ , определяемые формулами

$$\Phi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \varphi_i(x+y) dy,$$

где функции  $\varphi_i(\cdot), i \in 1:m$ , и множество  $D$  определены выше (1). Тогда, поскольку  $\varphi_i(\cdot)$  – липшицева [6], то согласно предыдущему будем иметь

$$\Phi'_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \varphi'_i(x+y) dy.$$

Доказано, что функции  $\Phi_i(\cdot), i \in 1:m$ , имеют липшицевую вторую производную [6]. В случае, когда  $D$  есть шар или куб в  $R^m$ , коэффициент Липшица функции  $\Phi'_i(\cdot)$  равен  $L'_i = \frac{2L_i}{d^2(D)}$ , где  $d(D)$  – как и ранее, диаметр множества  $D$ . Поэтому для функций  $\Phi_i(\cdot), i \in 1:m$ , можно применять градиентные методы поиска точек равновесия по Нэшу. В процессе оптимизации мы устремляем диаметры шара или куба  $D_k$  к нулю, чтобы для диаметра  $d(D_k)$  и длины шага  $\lambda_k$ , которые стремятся к нулю при  $k \rightarrow \infty$ , выполнялось неравенство

$$\lambda_k / d^2(D_k) < \varepsilon_k \quad (4)$$

для некоторой последовательности  $\{\varepsilon_k\}$  при условии, что  $\varepsilon_k \rightarrow +0$  при  $k \rightarrow \infty$ . Неравенство (4) гарантирует, как и выше (теорема 3), что любая предельная точка последовательности,

полученной градиентным методом, использующим функции  $\Phi'_i(\cdot)$ ,  $\Phi''_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , будет точкой равновесия по Нэшу функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

**Алгоритм (градиентный метод с применением функций  $\Phi_i(\cdot)$ )**

Для дважды непрерывно дифференцируемых функций  $\Phi_i(\cdot)$ ,  $i = 1:m$ , когда  $D$  есть шар или куб, вычисляем вектор  $\Theta(x)$  и матрицу  $\Theta'(x)$ :

$$\theta(x) = \begin{pmatrix} \Phi'_{1,x_1}(x) \\ \Phi'_{2,x_2}(x) \\ \dots \\ \Phi'_{m,x_m}(x) \end{pmatrix}, \quad \theta'(x) = \begin{pmatrix} \Phi''_{1,x_1,x_1}(x) & \Phi''_{1,x_1,x_2}(x) & \dots & \Phi''_{1,x_1,x_m}(x) \\ \Phi''_{2,x_2,x_1}(x) & \Phi''_{2,x_2,x_2}(x) & \dots & \Phi''_{2,x_2,x_m}(x) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Phi''_{m,x_m,x_1}(x) & \Phi''_{m,x_m,x_2}(x) & \dots & \Phi''_{m,x_m,x_m}(x) \end{pmatrix}$$

Вектор  $\Delta z_k = -(\Theta'(z_k))^{-1}\Theta(z_k)$  определяет направление, вдоль которого надо производить поиск решения на  $k$ -ом шаге. На каждом шаге  $k$  производим одномерную оптимизацию [8] по  $t \in \mathbb{R}$ : находим такое  $t_k$ , для которого  $\|\Theta(z_k + t_k \Delta z_k)\| \leq \delta_k$ ,  $\delta_k \rightarrow +0$ . Если для некоторой последовательности  $\{\varepsilon_k\}$ ,  $\varepsilon_k \rightarrow +0$  при  $k \rightarrow \infty$ , выполняется неравенство (4), где  $\lambda_k$  длина  $k$ -ого шага, то уменьшаем диаметр множества  $D_k$  и полагаем  $z_{k+1} = z_k + t_k \Delta z_k$ . Процесс повторяем до тех пор, пока  $\|\Theta(z_k)\| \leq \varepsilon$ , где  $\varepsilon$  – наперед заданное произвольно малое, положительное число.

Возьмем последовательность множеств  $\{D_s\}$  с непустой внутренностью, диаметры  $d(D_s)$  которых стремятся к нулю при увеличении  $s$ . Пусть  $D_s = B_{r_s}(0) = \{v \in \mathbb{R}^n \mid \|v\| \leq r_s\}$  для  $r_s \rightarrow +0$  при  $s \rightarrow \infty$ . Введем последовательность функций

$$\varphi_{i,s}(x) = \frac{1}{\mu(D_s)} \int_{D_s} f_i(x+y) dy, \quad \Phi_{i,s}(x) = \frac{1}{\mu(D_s)} \int_{D_s} \varphi_{i,s}(x+y) dy, \quad i \in 1:m. \quad \text{Строим}$$

функции  $\Theta_s(\cdot)$  для функций  $\Phi_{i,s}(\cdot)$ , как это описано выше. Пусть для матрицы вторых смешанных производных функции  $\Phi_{i,s}(\cdot)$  выполняется неравенство  $\|\Phi''_{i,s}(\cdot)\| \leq L_s$ . В [10] доказано, что в качестве  $L_s$  может быть взята константа  $L_s = \frac{L}{d(D_s)}$ , где  $L = \max_{i \in 1:m} L_i$ . Пусть также  $\|\Theta'_s(\cdot)\| \leq L_s$ .

Определим вектор-функцию  $\tilde{Q}_s(\cdot): \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$  как функцию от  $y$ :  $\tilde{\Theta}_s(y, x) = \Theta_s(y) + 2L_s(y - x)$ . Тогда для матрицы  $\tilde{\Theta}'_s(\cdot)$  имеют место неравенства

$$L_s \|z\|^2 \leq (\tilde{\Theta}'_s(x, x)z, z) \leq 3L_s \|z\|^2 \quad \forall z \in \mathbb{R}^n. \quad (5) \quad \text{Построим}$$

градиентный метод поиска корней уравнения  $\Theta_s(x) = 0$  с использованием функции  $\tilde{\Theta}_s(x)$ ,  $\tilde{\Theta}'_s(x)$  и с одновременным согласованным уменьшением в процессе оптимизации диаметра множества  $D_s$  и шага оптимизации  $\lambda_k$ .

**Описание градиентного метода поиска точек равновесия по Нэшу с использованием функций  $\Phi_i(\cdot)$**

Пусть точка  $x_k$  на  $k$ -ом шаге уже построена. Построим точку  $x_{k+1}$ . Положим по определению  $\tilde{Q}_{s,k}(\cdot) = \tilde{Q}_s(\cdot, x_k)$ . Зависимость  $s$  от  $k$  будем записывать в виде  $s=s(k)$ .

Вектор  $g_k = -(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k))^{-1} \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k)$  определяет направление, вдоль которого надо производить поиск решения на  $k$ -ом шаге. Матрицы  $(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k))^{-1}$  существуют, так как верно (4).

На каждом шаге  $k$  находим  $g_k$  и производим одномерную оптимизацию [9] по  $t \in \mathbb{R}$ . Находим такое  $t_k$ , для которого  $\|\tilde{Q}_{s(k),k}(x_k + t_k \Delta x_k)\| \leq \varepsilon_k$ ,  $\varepsilon_k \rightarrow +0$ . После нахождения  $t_k$  переходим к шагу  $k+1$ .

Полагаем  $x_{k+1} = x_k + t_k \Delta x_k$ . Будем предполагать, что, начиная для достаточно больших  $k$ , мы попадаем в малую окрестности точек равновесия по Нэшу, где процесс идет с полным шагом, т.е. для  $t_k = 1$ . Если для всех  $k$  выполняется неравенство (4) для некоторой последовательности  $\{\varepsilon_k\}$ ,  $\varepsilon_k \rightarrow +0$  при  $k \rightarrow \infty$ , то уменьшаем диаметр множества  $D_k$  и увеличиваем  $s$ . Для производной  $\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)$  для всех  $s, k$  выполняется неравенство (5). Вначале докажем, что

$$\lim_{k \rightarrow \infty} Q_{s(k),k}(x_k) = 0 \quad (6)$$

и последовательность  $\{x_k\}$  имеет предельную точку  $x^*$ . Имеем разложение функции  $\tilde{Q}_{s(k),k}(\cdot)$  в ряд в окрестности точки  $x_k$   $\tilde{Q}_{s(k),k}(x_{k+1}) = \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k) + \tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k) \Delta x_k + o_{s(k),k}(\Delta x_k)$ . При подстановке

$$\Delta x_k = -(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k))^{-1} \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k) \text{ в это разложение получим } \tilde{Q}_{s(k),k}(x_{k+1}) = o_{s(k),k}(\Delta x_k). \quad (7)$$

Покажем, что  $o_{s(x),k}(\cdot)$  равномерно по  $k$  бесконечно малая функция. Аналогично разложению выше имеем разложение

$$\Theta_s(x_{k+1}) = \Theta_s(x_k) + \Theta'_s(x_k) \Delta x_k + o_{s(x),k}(\Delta x_k).$$

Воспользовавшись теоремой о средней точке для  $\Theta_s(\cdot)$  и липшицевостью функции  $\Theta'_s(\cdot)$  с константой Липшица  $2L_s/d^2(D_k)$ , получим оценку сверху

$$\|o_{s(x),k}(\Delta x_k)\| \leq 2L_s \|\Delta x_k\|^2 / d^2(D_k).$$

Поэтому, если в процессе оптимизации

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|\Delta x_k\| / d^2(D_{s(k)}) = 0,$$

то отсюда следует равномерная бесконечная малость по  $s=s(k)$  и  $k$  функции  $o_{s(x),k}(\cdot)$ . Но мы организуем оптимизационный процесс именно таким образом, чтобы предельное равенство (3) выполнялось. Из неравенства (3) следует предельное равенство

$$\lim_{k \rightarrow \infty} L_{s(k)} \Delta x_k = \lim_{k \rightarrow \infty} L_{s(k)} \Delta x_k / d(D_{s(k)}) = 0.$$

Отсюда и из (7) следует равенство (6). Так как выполняется (3), то  $\|\Delta x_k\| \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$ , то последовательность  $\{x_k\}$  имеет предельные точки  $x^*$ . Аналогично ранее приведенным рассуждениям (теорема 3) из ПН.СВ субдифференциального отображения  $\partial_{x_i} f_i(x^*)$  и равенства (6) следует, что последовательность точек  $\{x_k\}$  имеет предельную точку  $x^*$ , в которой  $0 \in \partial_{x_i} f_i(x^*)$  для всех  $i \in 1:m$ , т.е. точка  $x^*$  является точкой равновесия по Нэшу.

Все сказанное верно, если мы попадаем в малую окрестность точки равновесия по Нэшу. Для того чтобы попасть в малую окрестность точки равновесия, надо использовать метод покоординатного спуска, а в случае необходимости применять усреднения и замену переменных, которые гарантируют, что точки  $\{x_k\}$  не будут заикливаться и не будут расходиться и заикливаться. Таким образом доказана теорема. Теорема 4. Для начальной точки из достаточно малой окрестности точек равновесия при выполнении неравенства (4) любая предельная точка градиентного метода является точкой равновесия по Нэшу в бескоалиционной игре с липшицевыми, выпуклыми каждая по своей переменной  $x_i$  функциями потерь  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in m$ .

## Обсуждение результатов исследования

Нахождение точек равновесия требуется для многих задач, встречающихся в медицине, в экономике, биологии и при конструировании инженерных конструкций, на функционирование которых влияет множество параметров. Для биофабрикации искусственных тканеподобных образований в рамках проекта РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций» и №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (формирование в культуре эндотелия in vitro функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)» (1994-1998 гг.), проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов» [Заявка №35719 (2015-2019)], научн. рук. проф. В.А. Глотов ) как раз и создаются специальные биокамеры, где требуется поддерживать температурный режим, давление, влажность и многие другие взаимосвязанные между собой параметры [2, 3]. Нахождение значений этих параметров, которые являются координатами точки равновесия нашей многопараметрической системы, важно для создания требуемого микроклимата для выращивания искусственных капилляров и тканеподобных формирований.

На данном этапе разработаны методы нахождения точки равновесия как предельной точки последовательности, полученной в результате применения описанных выше численных методов, использующих градиенты (обобщенные градиенты) негладких функций. В процессе оптимизации мы уменьшаем диаметры множеств  $D_m$  соразмерно с уменьшением длиной шага  $\Delta x_k$ , без чего было бы невозможным построение градиентных методов нахождения точки равновесия. Для попадания в малую окрестность точки равновесия по Нэшу применяют методы покоординатного спуска. Как показывают численные эксперименты для их глобальной сходимости требуется применять метод усреднения и замену переменных.

Описанный градиентный метод называют также модифицированным методом Ньютона. Нетрудно показать, что при выполнении условия согласования (4) для любого шага  $k$  существует мажорантная функция Канторовича [7], стр. 685-690, с помощью которой оценивается величина шага и скорость сходимости метода, т.е. в теореме 4 можно говорить не о сходимости подпоследовательности к предельной точке, а сходимости всей последовательности  $\{x_k\}$ .

## Выводы

1. Построенные методы поиска точек равновесия по Нэшу используют усредненные интегралы Стеклова для получения дифференцируемых функций с переменным множеством  $D_s$ , по которому идет интегрирование.
2. Все предельные точки построенных оптимизационных методов являются точками равновесия по Нэшу. Дано правило согласованного уменьшения шага  $\lambda_k$  и диаметра множества  $D_k$  как для метода покоординатного спуска, так и для градиентного метода.
3. Показана связь математической проблемы с медико-биологической задачей создания биокамер для управляемого долговременного поддержания заданных условий культивирования эндотелия (гомеостаза) в активных зонах реакторов, специализированных микрофлюидных чипов.

## Литература (references)

1. Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова. – М.: Медицина. – 1981. – 576 с. [*Homeostaz. Homeostasis* / Ed. P.D. Gorizontova. – M.: Medicine. – 1981. – 576 p. (in Russian)]
2. Глотов В.А., Якименко И.В., Найденова И.В. Система распределения факторов роста биологического реактора с микропроцессорной системой управления. Энергетика, информатика, инновации – 2013 – ЭИИ-2013. В 2 томах. Том I. Секции 1, 2, 3, 4. – Смоленск: Универсум, 2013. – 490 с. [Glotov V.A., Yakimenko I.V., Naidenova I.V. *Sistema raspredeleniya faktorov rosta biologicheskogo reaktora s microprocessornoi sistemoi upravleniya*. The distribution system of growth factors of a biological reactor with a microprocessor control system. – Energy, informatics, innovations – 2013 – EII-2013. In 2 volumes. Volume I. Sections 1, 2, 3, 4. – Smolensk: Universum, 2013. – 490 p. (in Russian)]
3. Глотов В.А. Тканеподобные образования с заданными биологическими свойствами на основе клеточной и тканевой инженерии in vitro эндотелиальных капиллярных сетей // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Сборник тезисов четвертого всероссийского симпозиума с международным участием: / Под редакцией: акад. РАН и РАМН С. П. Миронова – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2010. – С. 23. [Glotov V.A. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii: Sbornik tezisov chetvertogo vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*. Actual issues of tissue and cell transplantation: Collection of abstracts of the fourth Russian symposium with international participation / Edited by Acad. RAS and RAMS S.P. Mironova. – Saint-Petersburg: Publishing house "Man and his health", 2010. – P. 23. (in Russian)]
4. Демьянов В.Ф., Малоземов В.Н. Введение в минимакс. – М.: Наука, 1972. – 368 с. [Demyanov V.F., Malozemov V.N. *Vvedenie v minimaks*. Introduction to minimax. – Moscow: Nauka, 1972. – 368 p. (in Russian)]
5. Демьянов В.Ф., Васильев Л.В. Недифференцируемая оптимизация. – М.: Наука, 1981. – 384 с. [Demyanov V.F., Vasilev L.V. *Nedifferenciruemaya optimizaciya*. Nonsmooth optimization. – Moscow: Nauka, 1981. – 384 p. (in Russian)]
6. Жуковский В.И., Макаркина Т.В., Бельских Ю.А. Существование точек равновесия по Бержу // Таврический вестник информатики и математики. – 2018. – Т.38, №1. – С. 7-16. [Ghukovsky V.I., Makarkina T.V., Belskih Yu.A. *Suchestvovanie tozek ravnovesiya po Berzhu*. Existence of the equilibrium points by Berge // *Tavricheskij Vestnik of informatics and mathematics*. – 2018. – V.38, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
7. Канторович Л.В., Акилов Г.П. Функциональный анализ. – М.: Наука, 1984. – 752 с. [Kantorovich L.V., Akilov G.P. *Funkcionalnii analiz*. Functional analysis. – Moscow: Nauka, 1984. – 752 p. (in Russian)]
8. Кларк Ф. Оптимизация и негладкий анализ. – М.: Наука, 1988. – 280с. [Clark F. *Optimizaciya i negladkij analiz*. Optimization and nonsmooth analysis. – Moscow: Nauka, 1988. – 280 p. (in Russian)]
9. Мурга О.К. Численные методы оптимизации: Учебное пособие. Казань: Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 2004, 59 с. [Murga O.K. *Chislennii metodi optimizacii*. The calculation methods of optimization. The book for students. – Issue of Kazan state technical university, 2004. – 59 p. (in Russian)]
10. Прудников И.М.  $C^2(D)$  интегральные аппроксимации негладких функций, сохраняющие  $\varepsilon(D)$  точки локальных экстремумов. // Труды Института математики и механики. УрО РАН. Доп. Номер. Екатеринбург: ИММ УрО РАН. – 2010. – Т.16, №5. – С. 159-169. [Prudnikov I.M. *Trudy Instituta matematiki i mehaniki. UrO RAN. Dop. Nomer. Ekaterinburg: IMM UrO RAN*. Ural Institute of Mathematics and Mechanics of Ural Branch of RAN. Additional Issue. – 2010. – V.16, N5. – P. 159-169. (in Russian)]
11. Прудников И.М. Точки гомеостаза и способы их нахождения I // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 22-29. [Prudnikov I.M. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi medicinskoj akademii*. – 2018. – T.17, №4. – S. 22-29. (in Russian)]

- medicinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N4. – С. 22-29 (in Russian)]
12. Berge C. Theory generale des jeux a n personnes. – Paris: Gauthier Villar, 1957. – 114 p.
  13. Nash J.F. Equilibrium points in n-person games // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1950. – V.36. – P. 48-49.
  14. Nash J.F. The bargaining problem // Econometrics. – 1950. – V.18. – P. 155-162.
  15. Nash J.F. Non-cooperative games // Annals of Mathematics. – 1951. – V.54. – P. 286-295.
  16. Nash J.F. Two-person cooperative games // Econometrics. – 1953. – V.21.– P. 128-140.

### **Информация об авторе**

*Прудников Игорь Михайлович* – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prudnik09@yandex.ru



УДК 281.9:6167.89

## ПРАВОСЛАВИЕ И ПСИХИАТРИЯ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

© Тупикин Р.В.<sup>1</sup>, Осипова Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленская православная духовная семинария, Россия, 214000, Смоленск, ул. Тимирязева, 5

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Изучение возможностей взаимодействия православия и психиатрии в сфере охраны психического здоровья

**Методика.** Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались теологические, исторические и медицинские источники литературы, позволяющие обосновать комплексный подход к изучению диагностики и лечению духовных и душевных болезней.

**Результаты.** Выявлены историко-теологические, историко-медицинские аспекты взаимодействия религиозных организаций и медицинских учреждений в области оказания помощи душевнобольным, особенности монастырской психиатрии, показывающие положительный опыт комплексного подхода к лечению пациентов психиатрического профиля.

**Заключение.** В настоящее время имеются достаточные научные обоснования и существенный положительный опыт организации совместной практической работы врачей-психиатров и священнослужителей. Эффективная комплексная помощь душевнобольным пациентам должна предусматривать организацию обучения священнослужителей основам пастырской психиатрии и пастырского попечения о людях, страдающих психическими расстройствами, а также подготовку врачей-психиатров и психотерапевтов в сфере христианской антропологии.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, психические расстройства, пастырская психиатрия, христианская антропология

## ORTHODOXY AND PSYCHIATRY: EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR INTERACTION

Tupikin R.V.<sup>1</sup>, Osipova N.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolenskaya Orthodox Theological Seminary, 5, Timiryazeva St., 214000, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Smolensky State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** Exploring the possibilities of interaction between Orthodoxy and psychiatry in the field of mental health.

**Methods.** The work was performed using historical genetic and problem-chronological research methods. Theological, historical and medical sources of literature were used to substantiate an integrated approach to the study of diagnostics and treatment of spiritual and mental diseases.

**Results.** Historical-theological, historical-medical aspects of the interaction of religious organizations and medical institutions in the field of assistance to the mentally ill, especially monastic psychiatry, showing positive experience of a comprehensive approach to the treatment of psychiatric patients have been identified.

**Conclusion.** At present there are sufficient scientific substantiations and significant positive experience in organizing joint practical work of psychiatrists and clergymen. Effective comprehensive assistance to mentally ill patients should include organizing the training of clergymen in the basics of pastoral psychiatry and pastoral care for people suffering from mental disorders, as well as training psychiatrists and psychotherapists in the field of Christian anthropology.

**Keywords:** mental health, mental disorders, pastoral psychiatry, Christian anthropology

## Введение

Степень актуальности проблем, связанных с психическим здоровьем человека, профилактикой психических расстройств и выбором эффективных форм помощи людям, страдающим душевными недугами, сегодня чрезвычайно высока.

Ученые констатируют высокий уровень психических расстройств и тенденцию его неуклонного роста. По данным Всемирной организации здравоохранения около 20-25% населения Земли имеет поведенческие и психические расстройства. Прогнозируется, что уже к 2020 г. депрессии станут второй причиной инвалидизации работоспособного населения. Расстройства в психической сфере касаются не только взрослых людей, но также детей и подростков: такие расстройства все чаще становятся причинами социальной дезадаптации в семье и школе. Особого внимания заслуживает проблема суицидального поведения, в основе которого могут лежать несвоевременно распознанные последствия стрессовых ситуаций, депрессии и другие психические расстройства.

Суицидальное поведение – одна из серьезных проблем в сфере общественного здоровья. От самоубийства ежегодно умирают около 800 000 человек по всему миру, что составляет 1,4% от всех смертей. В зоне риска находятся подростки и молодежь, поскольку в мировом масштабе смерть молодых людей в возрасте 15-29 лет в 8,5% случаев связана с самоубийством и считается второй по значимости причиной смерти после автомобильных катастроф [20, 21].

Неблагоприятные условия воспитания в детском возрасте могут выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие аффективной патологии и суицидального поведения, в частности. S.E. Gilman (2015) подчеркивает, что дети, подвергающиеся влиянию стрессовых факторов, таких, как финансовые трудности в семье, жестокое обращение, сексуальное насилие имеют в 1,5-3,0 раза выше шансы развития биполярного расстройства [17]. L.L. Braga et al. (2013) также указывают на роль стрессовых событий, насилия, чрезмерного использования психоактивных веществ, экономической и эмоциональной стресс, семейные проблемы, в качестве основных факторов риска для нарушений функционирования эмоциональной сферы в подростковом возрасте. Что касается пола, у девушек суицидальные мысли появляются чаще, чем у юношей, однако завершённые суицидальные попытки чаще встречаются у юношей [15].

Школьная травля (буллинг) и кибербуллинг (травля в интернете) могут нанести урон подростковой психике и спровоцировать суицидальное поведение. Американские ученые исследовали 15425 учеников старших школ и сделали неутешительные выводы. Девочки подвергались травле сверстниками чаще, чем мальчики (31,3% и 22,9% соответственно), особенно часто кибербуллингу (22, 0% девочек, 10, 8% мальчиков), в то время как мальчиков чаще унижали исключительно в школе (12,2% мальчиков, 9,2% девочек). Резко сниженное настроение и появление суицидальных мыслей присутствовало у всех, подвергавшихся школьной травле в той или иной форме. Совершивших суицидальную попытку было 9.5% среди подвергшихся школьной травле, 14,7% среди жертв кибербуллинга и 21,1% среди подвергшихся обоим видам травли. Среди подростков, которых никогда не «травлили» сверстники, процент суицидальных попыток равен 4,6 [18].

Существует связь между суицидальным поведением и приемом алкоголя у подростков. В исследовании M.H. Swahn (2007) приняли участие 13 639 учащихся старших школ. Среди них 25,4% признались, что впервые попробовали алкоголь в возрасте 13 лет и раньше. Раннее начало употребления алкоголя (в пубертатном и особенно препубертатном периоде) статистически значительно повышает риск возникновения суицидальных мыслей и может провоцировать суицидальные попытки как у юношей, так и у девушек [19].

Злоупотребление алкоголем наносит не только физический, но и психический вред молодежи. Систематическое избыточное потребление алкогольных напитков обладает депрессогенным эффектом и провоцирует различные неблагоприятные жизненные события, происходящие в состоянии опьянения. Оба эти фактора могут стать провоцирующими для суицида. Проведение своевременной «интервенции» для злоупотребляющих алкоголем подростков может значительно снизить суицидальные риски. На уровне общественного здравоохранения, деятельности общественных, православных организаций проведение работы по борьбе с алкоголизмом и просвещение населения может оказаться наиболее эффективным для предотвращения алкоголь-индуцированных суицидальных попыток [16].

Все перечисленные проблемы актуальны и для Смоленской области. Совсем недавно – в декабре 2018 г. и апреле 2019 г. вопросы предотвращения попыток суицида, профилактики и своевременной поддержки детей и подростков «группы риска» были рассмотрены на заседаниях Координационного совета при Губернаторе Смоленской области по вопросам семьи, материнства, отцовства и детства и Координационного совета при Администрации Смоленской области по развитию системы духовно-нравственного воспитания.

Для определения действенных форм и методов оказания помощи людям, страдающим душевными недугами, необходимо, прежде всего, понимать комплексный характер причин психических расстройств и духовных недугов.

Целью работы явилось изучение возможностей взаимодействия православия и психиатрии в сфере охраны психического здоровья.

Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались теологические, исторические и медицинские источники литературы, позволяющие обосновать комплексный подход к изучению диагностики и лечению духовных и душевных болезней.

### **Понимание духовных причин психических расстройств**

Несмотря на обширность фундаментальных исследований в области медицины и психиатрии, в частности, однозначные причины большинства таких болезней неизвестны. Несомненно, имеются убедительные доказательства наследственной природы психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство и др. Однако многие ученые убедительно показывают, что для развития различных форм той или иной психической патологии с одной стороны имеется определенная «готовность» к развитию болезни, обусловленная, например, отягощенной наследственностью, поврежденностью тех или иных мозговых структур, но фактором, запускающим расстройство, триггером, часто выступают психогенные факторы, такие как неблагоприятные условия среды, неправильное научение, воспитание. Среди них могут быть непонимание в семье, сложные взаимоотношения на работе, необоснованно высокий уровень притязаний, эгоцентризм с сосредоточенностью только на своих потребностях. Безусловно, все перечисленные факторы имеют нравственные, духовные корни.

На психическое состояние человека влияет его образ жизни. Для большинства современных людей это жизнь в особом информационном пространстве, которое характеризуется интенсивным объемом и высоким темпом подачи информации с абсолютным отсутствием ориентиров, показывающих пользу или вред имеющихся сведений. Это и постоянное стремление к новым и новым внешним достижениям, что нередко является проявлением гордыни и самонадеянности; и перенасыщенность ненужной информацией с одновременной неспособностью ограничить, выстроить четкие границы собственного информационного поля, что порождает целый комплекс греховного поведения.

Необходимо отметить тенденцию к тотальному гедонизму, стремлению к удовольствиям. Сегодня в секулярной среде жизнь ради получения удовольствий агрессивно навязывается как псевдоидеал. Игумен Анатолий (Берестов), доктор медицинских наук, психиатр, отмечал, что такое потребительское отношение к жизни формирует наркоманический тип характера, когда человек настроен только на то, чтобы наслаждаться. Неполучение очередных удовольствий приводит к психическим срывам. И в этом случае также существует прямая зависимость греха и психической болезни [1, 2].

Вместе с тем, мы можем констатировать, что в основе многих душевных заболеваний лежат духовные недуги. В Евангельском сюжете о расслабленном Господь прямо указывает исцеленному Им человеку на духовную причину болезни: «... вот, ты выздоровел; не греши больше, чтобы не случилось с тобою чего хуже» (Ин. 5,14). Согласно «Основам социальной концепции Русской Православной Церкви» «Церковь рассматривает психические заболевания как одно из проявлений общей греховной поврежденности человеческой природы» [10]. Церковь выделяет в личностной структуре человека духовный, душевный и телесный уровни организации. Как древние, так и современные отцы и учителя Церкви уделяют внимание всей личности в целом. Единство и гармония человеческой личности, дарованные Господом, и утраченные человеком вследствие пренебрежения законами духовной жизни, ныне являются искомым состоянием. Об этой гармонии замечательно сказал святитель Феофан Затворник: «Когда удовлетворяются духовные потребности, то они научают человека поставлять в согласие с ними удовлетворение и прочих потребностей, так что ни то, чем удовлетворяется душа, ни то, чем удовлетворяется тело, не противоречат духовной жизни, а ей способствуют – и в человеке водворяется полная гармония: мыслей, чувств, желаний, предприятий, отношений!» [14].

Неизменно попечение о человеческом здоровье – душевном и телесном – является заботой Церкви. Как отмечено в Основах социальной концепции Русской Православной Церкви, «Господь Иисус Христос, проповедуя словом и делом, врачевал людей, заботясь не только об их теле, но наипаче о душе, а в итоге – о целостном составе личности. По слову Самого Спасителя, он врачевал *«всего человека»* (Ин. 7, 23)» [9].

### **Пастырская психиатрия**

Из истории медицины известно, что первый этап становления психиатрии в России именуется монастырским. В монастыри свозили душевнобольных и бесноватых. Братия с христианской любовью и милосердием заботилась о них. Больной был не лишним, не чужим человеком, он был братом во Христе, который нуждается в помощи. Святитель Игнатий (Брянчанинов) писал: «И слепому, и прокаженному, и поврежденному рассудком... окажи почтение как образу Божию» [13].

С конца XVIII в. начался процесс становления психиатрии как научной медицинской дисциплины, опирающейся на рационалистические теории, данные клинических наблюдений и лабораторных исследований. Несмотря на это, в дореволюционной России существовала практика взаимодействия врачей и священнослужителей в оказании помощи душевнобольным. Во всех психиатрических лечебницах строились больничные храмы. Священник и врач были соработниками. Например, при каждой из 50 клиник Военно-медицинской академии был свой храм, и каждый день в этих храмах совершалась Божественная литургия [11].

В годы советской власти традиции соработничества Церкви и медицины были утрачены. Но многие душевнобольные нашли себе приют в монастырских стенах. Парадоксально, что во многих монастырях после их закрытия были созданы интернаты для тяжёлых хронических больных. Это, например, Успенская Вышинская пустынь, где подвизался святитель Феофан Затворник [3-5].

Несмотря на господство в Советской России материалистической теории, ряд ученых открыто свидетельствовали об обратном. Известен случай, когда святитель Лука (Войно-Ясенецкий) многократно оперировавший мозг, на допросе сказал: «...я много оперировал на мозге и, открывая черепную коробку, никогда не видел там также и ума. И совести там тоже не находил». Известный нейрохирург Н.П. Бехтерева писала: «Всю свою жизнь я посвятила изучению самого совершенного органа – человеческого мозга, и пришла к выводу, что возникновение такого чуда невозможно без Творца».

Один из выдающихся психиатров XX в. – профессор Дмитрий Евгеньевич Мелехов, почивший о Господе в 1979 г., создал концепцию «Пастырская психиатрия» для студентов Духовных академий и семинарий. Им был написан труд «Психиатрия и вопросы духовной жизни», который и в наши дни может служить научным пособием как для психиатров, так и для священнослужителей [8].

### **Взаимодействие врача и священника**

Переходя к актуальным для сегодняшнего дня вопросам организации оказания помощи людям, страдающим душевными недугами, представляется целесообразным остановиться на рассмотрении проблемы стигматизации психически больных людей, которая существует в современном обществе. Нередко это вызвано просто страхом перед человеком, поведению которого невозможно дать объективную оценку. В нашем обществе по-прежнему больной диабетом и душевнобольной человек вызывают разные чувства даже у ближайшего социального окружения. Если к первому относятся с состраданием и сочувствием, то болезнь второго либо стараются не замечать, либо всячески избегают общения, нередко такая болезнь вызывает насмешки. Этим, во многом, объясняется нежелание душевнобольного человека обращаться за психиатрической помощью – признание себя психически больным требует определенного мужества. Кроме того, симптомы многих психических расстройств часто не распознаются пациентами как болезненные, утрачивается критическое отношение к последствиям своего поведения и больные не обращаются за медицинской помощью.

Одним из первых, кто сталкивается с признаками душевного расстройства верующего человека, является священнослужитель. Верующий человек, испытывающий душевные страдания, идет за помощью в храм, обращается за советом и просьбой о помощи к священнику. Именно священник призван выявить причину духовных страданий. Первым шагом в такой помощи является определение степени духовного повреждения. Важной задачей является установление возможных признаков душевного заболевания. Еще одна задача состоит в определении наличия или отсутствия психофизических нарушений. Как мы видим, и во втором, и в третьем случаях невозможно обойтись без помощи специалиста в области психиатрии [5, 8].

Если в современной зарубежной литературе необходимость совместной деятельности врача-психиатра и пастыря-богослова при оказании помощи душевнобольным признается как аксиома, то в России такая работа в большинстве российских регионов находится в стадии становления. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что в «Основах социальной концепции Русской Православной Церкви», принятых Архиерейским Собором Русской Православной Церкви в августе 2000 г., т.е. почти два десятилетия назад, отмечено, что «в области психотерапии

оказывается наиболее плодотворным сочетание пастырской и врачебной помощи душевнобольным при надлежащем разграничении сфер компетенции врача и священника» [9].

На деле серьёзный опыт сотрудничества врачей-психиатров и священнослужителей как из приходских храмов, так и из монастырей в деле окормления душевнобольных накоплен только в нескольких регионах, прежде всего, в Москве и Санкт-Петербурге [5].

Назову две проблемы, решение которых в регионах является необходимым для организации взаимодействия врача-психиатра и священнослужителя при оказании помощи душевнобольным. С одной стороны, многие высококвалифицированные психиатры считают, что в ряде случаев (например, при обострениях болезней), больному не рекомендуется общение со священнослужителем, более того, оно может вызвать ухудшение его состояния. Вместе с тем, некоторые российские ученые еще в прошлом веке отмечали благотворное влияние веры и церковных таинств на лечение психиатрических заболеваний. Например, Дмитрий Евгеньевич Мелехов, в книге «Психиатрия и проблемы духовной жизни» подробно рассматривает способы пастырского попечения и особенности оказания медицинской помощи при лечении различных форм психических расстройств [8].

С другой стороны, существует проблема дифференцированного разграничения духовных и душевных болезней. В обыденной православной среде, к сожалению, мы можем встречать непонимание того, что есть болезни духовные и есть болезни душевные. Неправильно смешивать все болезни, все состояния, связанные с душевной и духовной жизнью человека, объединять их в одно целое. Нужно помнить, что древние святые отцы различали болезни, развившиеся «от естества», и недуги, вызванные бесовским воздействием либо ставшие следствиями поработивших человека страстей. Например, еще в VI в. преподобный Иоанн Лествичник приводил определенные признаки, по которым необходимо отличать расстройства духовного происхождения от расстройств, развитие которых зависит «от естества». Как отмечено в Основах социальной концепции Русской Православной Церкви, «представляется одинаково неоправданным как сведение всех психических заболеваний к проявлениям одержимости, что влечет за собой необоснованное совершение чина изгнания злых духов, так и попытка лечения любых духовных расстройств исключительно клиническими методами» [15, 19]. Важно отметить, что примеров, которые показывают значительное сходство болезней душевных и духовных достаточно много и их разграничение требует совместного комплексного подхода врача и священнослужителя. Например, к духовным недугам относят грех уныния и печали; среди психических заболеваний выделяются депрессии, проявлениями которых является грустное, подавленное настроение, тоска, уныние, апатия. Среди духовных заболеваний в качестве наиболее тяжёлого состояния выделяется бесоодержимость, к основным внешним проявлениям которого относится боязнь святыни. При психических заболеваниях встречаются бредовые идеи бесоодержимости, когда человек говорит о том, что он одержим бесами и описывает их воздействие на физическом уровне [7]. Профессор Свято-Сергиевского православного института Парижа, архимандрит Киприан (Керн) в своей работе по пастырскому богословию посвятил вопросам пастырской психиатрии отдельную главу. Он писал, что «...существуют такие душевные состояния, которые не могут быть определяемы категориями нравственного богословия и которые не входят в понятие добра и зла, добродетели и греха. Это все – те «глубины души», которые принадлежат к области психопатологической, а не аскетической». Далее он замечал, что «...области психиатрии и нравственного богословия не совпадают, так как для одной часто встают загадки души, там, где другая решает все простым определением «тяжкий грех». Архимандрит Киприан считал, что пастырь должен сам прочитать одну-две книги с психопатологическими наблюдениями, «...чтобы огулом не осудить в человеке, как грех то, что само по себе есть только трагическое искривление душевной жизни, загадка, а не грех, таинственная глубина души, а не нравственная испорченность...».

## Заключение

Итак, сфера человеческого духа, болезнь человеческого духа – это сфера, где врачует врач духовный, священник. Сфера человеческого души – это сфера, в которой врачует врач-психиатр. Эти сферы неразрывно между собой связаны, именно поэтому необходимо тесное сотрудничество и священника, и врача-психиатра.

Здоровье как совокупность физического, духовного и социального благополучия требует изначально комплексного подхода к пониманию причин его ухудшения. Комплексное врачевание душевного недуга призывает к лечению, с одной стороны, врача, представляющего медико-биологическую точку зрения, психотерапевта, который использует методы психического

воздействия на больного и, с другой, – духовника, который объясняет природу болезни с духовной точки зрения и применяет меры пастырского воздействия.

В настоящее время имеются достаточные научные обоснования и существенный положительный опыт организации совместной практической работы врачей-психиатров и священнослужителей. Безусловно, для становления такой работы в Смоленской области предстоит сделать еще очень многое. Прежде всего, это организация обучения священнослужителей основам пастырской психиатрии и пастырского попечения о людях, страдающих душевными недугами. Не менее важной является подготовка врачей-психиатров и психотерапевтов в сфере христианской антропологии. Только при названных условиях мы можем обеспечить внедрение в нашем регионе практики совместной врачебно-пастырской помощи и профилактической работы в сфере охраны психического здоровья.

## Литература (references)

1. Иеромонах Анатолий (Берестов), Тузикова Ю.Б., Каклюгин Н.В. «Осторожно – Метадон! (заместительная метадоновая терапия в программах «снижения вреда»)». – М.: «Нет – Наркотикам», 2007. – 160 с. [Ieromonah Anatolij (Berestov), Tuzikova YU.B., Kaklyugin N.V. «*Ostorozhno – Metadon! (zamestitel'naya metadonovaya terapiya v programmah «snizheniya vreda»*)». "Caution – Methadone! (substitution methadone therapy in harm reduction programs)." – Moscow: "Net-Narkotikam", 2007. – 160 p. (in Russian)]
2. Иеромонах Анатолий (Берестов), Каклюгин Н.В. Легальная наркоагрессия в России (Хроники необъявленной войны). – М.: Душепопечительский православный центр Святого праведного Иоанна Кронштадтского, Академия проблем безопасности, обороны и правопорядка, 2008. – 400 с. [Ieromonah Anatolij (Berestov), Kaklyugin N.V. *Legal'naya narkoagressiya v Rossii (Hroniki neob'yavlennoj vojny)*. – М.: *Dushepopечitel'skij pravoslavnyj centr Svyatogo pravednogo Ioanna Kronshtadtskogo, Akademiya problem bezopasnosti, oborony i pravoporyadka*. In. Legal drug aggression in Russia (Chronicles of undeclared war). – М.: *Dushepopечitel'skij pravoslavnyj centr Svyatogo pravednogo Ioanna Kronshtadtskogo, Akademiya problem bezopasnosti, oborony i pravoporyadka*, 2008. – 400 p. (in Russian)]
3. Каледа В.Г. Пастырская психиатрия: разграничение духовных и психических расстройств // Журнал Московской патриархии. – 2012. – №9. – С. 62-71. [Kaleda V.G. *ZHurnal Moskovskoj patriarhii*. Journal of the Moscow Patriarchate. – 2012. – N9. – P. 62-71 (in Russian)]
4. Каледа В.Г. Основы пастырской психиатрии / В.Г. Каледа. – М.: ПСТГУ, 2017. [Kaleda V.G. *Osnovy pastyrskoj psihiatrii*. Kaleda V. G. Basics of pastoral psychiatry / V.G. Kaleda. – Moscow: PSTGU, 2017 (in Russian)]
5. Каледа В.Г. Церковь и психиатрия – история и современность // Альфа и Омега. – 2008. – №1(51). – С. 218-232. [Kaleda V.G. *Al'fa i Omega*. Alpha and omega. – 2008. – N1(51). – P. 218-232. (in Russian)]
6. Копейко Г.И. Клинико-психопатологические особенности бреда одержимости при шизофрении: материалы Первой Московской международной конференции «Религиозность и клиническая психиатрия», 20-21 апреля 2017 г: сборник научных трудов. – М.: Сам Полиграфист, 2017. [Kopejko G.I. *Kliniko-psihopatologicheskie osobennosti bredda oderzhimosti pri shizofrenii: materialy Pervoј Moskovskoj mezhdunarodnoj konferencii «Religioznost' i klinicheskaya psihiatriya», 20-21 aprelya 2017 g: sbornik nauchnyh trudov*. Clinical and psychopathological features of delirium of obsession with schizophrenia: proceedings of the First Moscow international conference "Religiosity and clinical psychiatry", April 20-21, 2017: collection of scientific papers. – Moscow: Sam Poligrafist, 2017 (in Russian)]
7. Мелехов Д.Е. Психиатрия и проблемы духовной жизни // Синапс. – 1991. – №1. – С. 47-55. [Melekhov D.E. *Sinaps*. Synapse. – 1991. – N1. – P. 47-55 (in Russian)]
8. Основы социальной концепции Русской Православной Церкви: Глава XI. Здоровье личности и народа, п. XI.1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> [Osnovy social'noj koncepcii Russkoј Pravoslavnoj Cerkvi: Glava XI. Zdorov'e lichnosti i naroda, p. XI.1. The basics of the social concept of the Russian Orthodox Church: Chapter XI. The health of the individual and the people [Electronic resource.] URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> (in Russian)]
9. Основы социальной концепции Русской Православной Церкви. Глава XI. Здоровье личности и народа, п. XI.5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> [Osnovy social'noj koncepcii Russkoј Pravoslavnoj Cerkvi. Glava XI. Zdorov'e lichnosti i naroda, p. XI.5. The basics of the social concept of the Russian Orthodox Church. Chapter XI. The health of the individual and the people, p. XI.5. [Electronic resource.] URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> (date accessed: 18.04.2019) (in Russian)]

10. Психиатрия в церковной ограде. Протоиерей Григорий Григорьев об окормлении душевнобольных [Электронный ресурс] // Вода живая. – 2007. – №3. URL: [http://aquaviva.ru/journal/psikhiatriya\\_v\\_tserkovnoy\\_ograde](http://aquaviva.ru/journal/psikhiatriya_v_tserkovnoy_ograde) [*Protoierej Grigorij Grigor'ev. Voda zhivaya. living Water.* – 2007. – N3. URL: [http://aquaviva.ru/journal/psikhiatriya\\_v\\_tserkovnoy\\_ograde](http://aquaviva.ru/journal/psikhiatriya_v_tserkovnoy_ograde) (in Russian)]
11. Сидоров П.И. Религиозные ресурсы психиатрии и ментальной медицины // Психическое здоровье. – 2014. – №12. – С.65-75. [Sidorov P.I. *Psichicheskoe zdorov'e. Mental health.* – 2014. – N12. – P. 65-75 (in Russian)]
12. Симфония по творениям святителя Игнатия епископа Кавказского и Черноморского.- М.: «Из-во Московского Сретенского монастыря», 2001. – С. 112-113.[ *Simfoniya po tvoreniam svyatitelya Ignatiya episkopa Kavkazskogo i Chernomorskogo. Symphony on the works of St. Ignatius Bishop of the Caucasus and the black sea.* – Moscow:«Iz-vo Moskovskogo Sretenskogo monastyrya», 2001. – P. 112-113. (in Russian)]
13. Феофан Затворник, Святитель. Что есть духовная жизнь и как на нее настроиться?:собрание писем. -М., ООО «Духовное преображение», 2017. – С. 83. [*Feofan Zatvornik, Svyatitel'. Chto est' duhovnaya zhizn' i kak na nee nastroit'sya?:sobranie pisem.* What is spiritual life and how to tune in to it?: a collection of letters. – Moscow, ООО «Duhovnoe preobrazhenie», 2017. – P. 83. (in Russian)]
14. Braga L.L., Dell'Aglio D.D. Suicídionaaadolescência: fatores de risco, depressão e gênero // ContextosClínicos. – 2013. – N6. – P.2-14.
15. Brady J. The Association Between Alcohol Misuse And Suicidal behavior // Alcohol and Alcoholism. – 2006. – N41(5). – P. 473-478. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl060>
16. Gilman S.E., Ni M.Y., Dunn E.C. et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania // Molecular Psychiatry. – 2015. – N20. – P. 329-36.
17. Messias E., Kindrick K., Castro J. School bullying, cyberbullying, or both: Correlates of teen suicidality in the 2011 CDC youth risk behavior survey // Comprehensive Psychiatry The Journal of Psychopathology. – 2014. – N55(5). – P. 1063-1068.
18. Swahn M.H., Bossarte R.M. Gender, Early Alcohol Use, and Suicide Ideation and Attempts: Findings from the 2005 Youth Risk Behavior Survey // Journal of Adolescent Health. – 2007. – N41(2). – P. 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.03.003>.
19. WHO. Suicide data 2017. [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/)
20. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/131056/1/9789241564779\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/131056/1/9789241564779_eng.pdf) [updated 2014; cited March 26, 2017]

### Информация об авторах

Тушкин Роман Владимирович – кандидат юридических наук, кандидат богословских наук, Митрополит Смоленский и Дорогобужский Исидор, Глава Смоленской митрополии Русской Православной Церкви, Управляющий Смоленской Епархией Русской Православной Церкви, ректор Религиозной организации ДОО ВО «Смоленская Православная Духовная Семинария Смоленской Епархии Русской Православной Церкви». E-mail: [nativen@yandex.ru](mailto:nativen@yandex.ru)

Осипова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии, начальник управления по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [nativen@yandex.ru](mailto:nativen@yandex.ru)