

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 17, №4*

2018





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2018, Т.17, №4**

**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 21.12.2018 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); 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); В.А. Милагин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); 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); 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. Сапожников, 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

- Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. 5  
Структурные особенности семенников крыс при введении бактериального липополисахарида *Serratia marcescens* в ранние сроки после воздействия
- Михеева А.В., Дьяков М.Ю., Крикова А.В. 11  
Йододефицит: проблема, профилактика, решение
- Магомедова М.А., Газимагомедова М.М., Арбуханова М.С., Османова С.О., Абдулнатипов А.И. 17  
Особенности физического развития детей и подростков Дагестана, проживающих в различных природно-климатических условиях
- Прудников И.М. Точки гомеостаза и способы их нахождения. I 22

#### ОБЗОРЫ

- Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма 30

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова М.А., Пунин А.А., Ваулин С.В. Особенности фенотипической стратификации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии синдрома алкогольной зависимости 37
- Макаров П.В. Влияние антиретровирусной терапии на состояние биологических мембран у больных ко-инфекцией туберкулез и ВИЧ 43
- Калыбеков Т.А., Алиев М.Ж. Послеоперационные осложнения при эхинококкэктомии печени и их профилактика 48
- Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Дан И.М., Шуйский А.А. Метод фиксации грудино-ключичного сочленения фигурной пластиной при вывихе стернального конца ключицы 52
- Крутикова Н.Ю., Юденкова О.А. Особенности снижения костной прочности у детей, перенесших различные онкологические заболевания 59
- Царева В.М., Новицкий Н.И., Евсеев А.В., Иванишкина Е.В., Сундукова К.А. Эктопическая активность миокарда и вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе 63
- Михалик Д.С., Жуков Г.В., Герасимов С.А., Макаров Ю.А., Борщев С.В. Применение высокотехнологичных имплантируемых порт-систем для венозного доступа в клинических условиях 70
- Никонорова И.В., Козырев О.А. Влияние липидного профиля на различные формы гипотиреоза 76
- Никонорова И.В., Козырев О.А. Гипотиреоз и его влияние на развитие дисциркуляторной энцефалопатии 80
- Агеенкова О.А., Мильягин В.А., Чудаева О.В. 85  
Применение фиксированных комбинаций препаратов в лечении пациентов артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N. 5  
Structural features of the rats testes on exposure to bacterial lipopolysaccharide *Serratiamarcescens* in early times following exposure
- Mikheeva A.V., Dyakov M.Yu., Krikova A.V. 11  
Iodine deficiency: issue, prevention, solution
- Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M., Arbugaeva M.S., Osmanov S.O., Abdulatipov A.I. 17  
Features of physical development of children and adolescents of daghestan living in various natural climatic conditions
- Prudnikov I.M. 22  
Points of homeostasis and the method to find them

#### REVIEWS

- Kolesnikova L.R. 30  
Stress-induced changes in the life of the body

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Ivanova M.A., Punin A.A., Vaulin S.V. 37  
Aspects of combined chronic obstructive pulmonary disease – assessment tool application by patients with alcohol dependence syndrome
- Makarov P.V. 43  
Antiretroviral therapy influence on biological membranes condition in patients with tuberculosis and hiv co-infection
- Kalybekov T.A., Aliyev M.Zh. 48  
Postoperative complications of echinococcectomy of the liver and their prevention
- Kesyana G.A., Urazgil'deev R.Z., Karapetyan G.S., Arsen'ev I.G., Dan I.M., Shuyskiy A.A. 52  
Method of sternoclavicular joint fixation with a figured plate in dislocation of the sternal end of the clavicle
- Krutikova N. Yu., Yudenkova O.A. 59  
Urgency of the problem of reducing the strength of bones in children with oncopathology
- Tsareva V.M., Novitskiy N.I., Evseev A.V., Ivanishkina E.V., Sundukova K.A. 63  
Ectopic activity of myocardium and autonomic regulation of cardiac function in women with coronary artery disease in postmenopause
- Mikhaliik D.S., Zhukov G.V., Gerasimov S.A., Makarov Yu.A., Borshchyov S.V. 70  
Clinical use of high-tech implanted ports for intravenous access
- Nikonorova I.V., Kozyrev O.A. 76  
Effect of lipid profile on various forms of hypothyroidism
- Nikonorova I.V., Kozyrev O.A. 80  
Hypothyroidism and its effect on the development of dyscirculatory encephalopathy
- Ageenkova O.A., Milyagin V.A., Chudayeva O.V. 85  
Fixed combinations of drugs in treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease

- Жолдошбеков Е.Ж., Аvasов Б.А. Лимфостимуляция и бактериофаги в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы 92 Zholdoshbekov E.Zh., Avasov B.A. Lymphostimulation and bacteriophages in the treatment of purulent complications of diabetic foot syndrome
- Ефимова Е.Ю., Краушкин А.И., Ефимов Ю.В. Особенности показателей ширины зубных дуг верхней челюсти у женщин в структуре краниофациального комплекса 96 Efimova E.Yu., Krayushkin A.I., Efimov Yu.V. Features of upper jaw idental arch width in women in the structure of the craniofacial complex
- Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей 101 Mjakisheva T.V., Rashkevich E.E., Avdeeva T.G. Optimization of the use of skin tests for diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of various forms of tuberculosis infection in children
- Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации 107 Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. Structure of risk factors of infective endocarditis in Russian Federation
- Никулин М.О., Судницына А.С., Макарова О.Б., Суплотова Л.А. Клинический случай болезни Грейвса пациентки с гигантским зобом 112 Nikulin M.O., Sudnitsyna A.S., Makarova O.B., Suplotova L.A. Clinical case of graves' diseases in the patient having a gigant goiter

#### ОБЗОРЫ

- Назурдинов А.Б., Азизов З.А., Турсунов Р.А., Мирзоев А.С. Изменение эпидемиологической характеристики ротавирусной инфекции с внедрением ротавирусной вакцины в мире и в республике Таджикистан 118 Nazurdinov A.B., Azizov Z.A., Tursunov R.A., Mirzoev A.C. change of epidemiological characteristics of rotavirus infection with introduction of rotavirus vaccine in the world and in the republic of tajikistan
- Балко О.А., Сапожников В.Г. О зависимости течения хронического гастродуоденита у детей от типа конституции 125 Balko O.A., Sapoghnikov V.G. On dependence of the course of chronic gastroduodenitis on the somatotype in children
- Власенко В.И., Переверзев В.А., Разводовский Ю.Е. Девиантное поведение (деятельность): этиопатогенетические аспекты, классификация 131 Vlasenko V.I., Pereverzev V.A., Razvodovsky Y.E. Deviant behavior (activity): etiopathogenic aspects, classification
- Крутикова Н.Ю., Виноградова А.Г., Юденкова О.А., Давыденкова А.С. История внедрения диагностических методов определения нарушения прочности кости 146 Krutikova N.Y., Vinogradova A.G., Yudenkova O.A., Davidenkova A.S. History of diagnostics implementation for identification of impaired bone density
- Арабачян М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии 151 Arabachyan M.I., Solovyev V.I., Borsukov A.V. Evolution of cystic form mastopathy methods of treatment

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Евсеев А.В., Михеева А.В. Анализ ассортимента интраназальных лекарственных форм и прогнозы его расширения 157 Gladkaya Y.V., Losenkova S.O., Evseev A.V., Mikhееva A.V. Analysis of the range of intranasal dosage forms and forecasts on its expansion
- Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О. Биофармацевтическое исследование степени высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината из интраназального геля методом диализа 165 Gladkaya Y.V., Losenkova S.O. Biopharmaceutical study of the degree of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate from intranasal gel by dialysis

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Теремов Д.Д., Нагорная С.В., Остапенко В.М., Пашков К.А., Паренькова О.Р. Из истории Смоленского государственного стоматологического института (1936-1941 гг.) 171 Teremov D.D., Nagornaya S.V., Ostapenko V.M., Pashkov K.A., Parenkova O.R. From the history of the Smolensk state dental institute (1936-1941)
- Агафонов А.Н., Агафонов В.А. Этимология и семантика некоторых медицинских терминов греко-римского происхождения 182 Agafonov A.N., Agafonov V.A. Etymology and semantics of some medical terms of the greek-roman origin

#### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Олег Владимирович Молотков (некролог)

#### REVIEWS

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ORIGINAL ARTICLES

#### HYSTORY OF MEDICINE

#### IN MEMORY OF COLLEAGUE

Oleg Vladimirovich Molotkov (necrologue)

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 591.463.2:[577.114/115:579.842.21]-092.9

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕННИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *Serratia marcescens* В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ**

© Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н.

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

*Резюме*

**Цель.** Изучение возможных структурных изменений в семенниках крыс на 3-и сутки после воздействия бактериального липополисахарида (ЛПС) *Serratia marcescens* (*S. marcescens*).

**Методика.** Самцам крыс вводили ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутривбрюшинно, однократно. Готовили парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (Bit Flow, США). Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

**Результаты.** В результате исследования установлено, что на 3-и сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* в семенниках самцов крыс происходит развитие разнообразных структурных изменений: увеличение количества деструктивных семенных канальцев на срезе – в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ); отек межканальцевой стромы и увеличение диаметра перитубулярных гемокапилляров – на 37,17% ( $p < 0,05$ ), уменьшение количества интерстициальных эндокриноцитов и снижение площади их ядер – на 24,42% ( $p < 0,05$ ) и на 20,70% ( $p < 0,05$ ) соответственно; в извитых семенных канальцах – уменьшение количества sustentocytov и снижение площади их ядер на 25,92% ( $p < 0,05$ ) и на 17,27% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а также уменьшение количества клеток сперматогенного эпителия – сперматогоний и сперматоцитов на 24,01% ( $p < 0,05$ ) и на 21,85% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**Заключение.** Сделан вывод, что в ранние сроки после воздействия липополисахарида *Serratia marcescens* происходит ряд структурных изменений в семенниках крыс: увеличение количества деструктивных семенных канальцев на срезе, отек межканальцевой стромы и увеличение диаметра перитубулярных гемокапилляров, уменьшение количества клеток и снижение площади их ядер, которые могут свидетельствовать о замедлении процессов пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, приводящих к нарушению их функций, и, в конечном итоге, к нарушению сперматогенеза и функции органа в целом.

**Ключевые слова:** липополисахариды, семенник, сперматогенез, крысы

**STRUCTURAL FEATURES OF THE RATS TESTES ON EXPOSURE TO BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE *Serratiamarcescens* IN EARLY TIMES FOLLOWING EXPOSURE**

Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N.

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

*Abstract*

**Objective.** To study the influence of bacterial lipopolysaccharide *Serratia marcescens*, administered to male rats, on the structure of the testes in early terms following exposure.

**Methods.** Male rats were once injected LPS *S. marcescens* at a dose of 50 mg/kg of mass intraperitoneally. Paraffin sections were prepared and stained with hematoxylin and eosin. Studies of histological specimens, their microphotography, morphometry were carried out at different magnifications of the Axioskop 2 plus microscope (Zeiss, Germany), the Leica DFC 320 digital camera

(Leica Microsystems GmbH, Germany) and the ImageWarp image analysis software (Bit Flow, USA). Evaluation of the reliability of changes in numerical values was carried out using nonparametric statistics of the computer program Statistica 6.0 for Windows.

**Results.** As a result of the study, it was established that on the 3rd day after exposure to LPS *S. marcescens* in the testes of male rats, the following structural changes developed: an increase in the number of destructive seminiferous tubules on the cut by 2.9 times ( $p < 0.05$ ); swelling of the interstitial stroma and an increase in the diameter of peritubular hemocapillaries by 37.17% ( $p < 0.05$ ), a decrease in the number of interstitial endocrinocytes and a decrease in the area of their nuclei by 24.42% ( $p < 0.05$ ) and by 20, 70% ( $p < 0.05$ ), respectively; in the convoluted seminiferous tubules - a decrease in the number of sustentocytes and a decrease in the area of their nuclei by 25.92% ( $p < 0.05$ ) and by 17.27% ( $p < 0.05$ ) respectively, as well as a decrease in the number of spermatogenic epithelium cells – spermatogonia and spermatocytes by 24.01% ( $p < 0.05$ ) and by 21, 85% ( $p < 0.05$ ), respectively.

**Conclusion.** It was concluded that in the testes of male rats a variety of structural changes occurs: an increase in the number of destructive seminiferous tubules on the cut; swelling of the interstitial stroma and an increase in the diameter of peritubular hemocapillaries, a decrease in the number of interstitial endocrinocytes and a decrease in the area of their nuclei; in the convoluted seminiferous tubules - a decrease in the number of sustentocytes and reduction of the area of their nuclei, as well as a decrease in the number of cells of spermatogenic epithelium.

*Keywords:* lipopolysaccharide, testes, spermatogenesis, rats

## Введение

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме млекопитающих животных и человека. Это сложный многостадийный процесс роста, созревания и формирования сперматозоидов из незрелых половых клеток, протекающий под контролем специфических генов и регулирующий совокупностью гормонов, цитокинов и факторов роста [3, 16]. Нормальное его протекание требует скоординированного влияния многочисленных факторов – генетических, клеточных, гормональных и др. Подобная сложность делает сперматогенез «легкой мишенью» для всякого рода негативных воздействий.

Влиянию различных факторов на сперматогенез посвящено много работ. Установлено, что мужская репродуктивная система уязвима не только к действию факторов внешней среды, но и чувствительна к влияниям химических веществ, повышенной медикации, злоупотреблению алкоголем [6, 11, 14]. В многочисленных работах, как клинических, так и экспериментальных, объясняются различные нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия, повышенной чувствительностью сперматогенного эпителия к разного рода агентам. Из химических факторов особое внимание уделяется разнообразным соединениям, имитирующими эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Они способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гамето- и стероидогенеза. К веществам с указанным действием относят эстрогены растительного происхождения – фитоэстрогены, попадающие в организм с продуктами питания, а так же разнообразные искусственно созданные химические соединения – циклические ароматические углеводы, полихлорированные бифенилы, диоксины и прочие [1, 5, 6, 15]. Известно, что сперматогенные клетки на разных стадиях созревания имеют неодинаковую чувствительность к воздействию агентам. Например, бисульфид и прокарбазин влияют на сперматогонию, 2-метоксиэтанол – на сперматоциты, метила хлорид – на сперматиды, 1,3-динитробензол и 2,5-гексанедион – на sustentоциты. Увеличение их доз приводит к поражению сперматогенных клеток на всех стадиях созревания и нарушению регуляторных механизмов, приводящих к бесплодию [7, 9]. Ткань семенников весьма чувствительна и к действию многих химиотерапевтических препаратов, применяющихся при лечении рака, препаратам контрацепции, препаратам, используемых для коррекции недостаточной функции мужских половых желез (импотенция, климактерические нарушения) и др. [4, 13].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются постоянным структурным компонентом клеточных мембран грамотрицательных бактерий. Интерес к липополисахаридам обусловлен не только их уникальной структурой и весьма широким разнообразием вызываемых эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, что обеспечивает поддержание гомеостаза, адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствует предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровотоки, стимулируют иммунитет и неспецифическую резистентность организма, при этом, обладая выраженным токсическим эффектом [2, 10]. Однако влияние бактериальных липополисахаридов на структуру семенников практически не изучено.



Учитывая вышеизложенное, была поставлена цель – изучить возможные структурные изменения в семенниках крыс на 3-и сут. после воздействия бактериального липополисахарида *Serratia marcescens*.

### Методика

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. Агентом воздействия – липополисахарид *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), производства фирмы «Sigma», США. В эксперименте было использовано 12 самцов беспородных белых крыс. Масса самцов составляла  $230 \pm 30$  граммов. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, на одинаковом пищевом рационе в соответствии с нормами содержания лабораторных животных, 12/12-часовом ритме освещения и темноты с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Все этапы исследования проводились с разрешения комиссии по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Из самцов были сформированы одна опытная и одна контрольная группы. Самцам опытной группы вводили ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентрально однократно. Самцам контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве. Самцов экспериментальных групп на 3-и сут. после воздействия ЛПС *S. marcescens* усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Одну часть семенников фиксировали в жидкости Карнуа, готовили парафиновые срезы, толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. На окрашенных гистологических препаратах определяли количество деструктивных семенных канальцев на срезе, диаметр перитубулярных гемокпилляров в межканальцевой строме, подсчитывали количество интерстициальных клеток в поле зрения и определяли площадь их ядер, количество sustentоцитов на срезе канальца и определяли площадь их ядер, подсчитывали количество сперматогоний и сперматоцитов на срезе канальца. Иллюстративный материал получали с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 320 в комплексе с микроскопом Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия).

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы семенников от сравниваемых контрольных и опытных животных обрабатывали параллельно в одинаковых условиях. Погрешность измерений составила менее 5%. В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897) с применением описательной статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Экспериментально установлено, что у самцов, получавших ЛПС *S. marcescens*, относительное количество канальцев с деструктивными изменениями было статистически достоверно увеличено в 2,9 раза ( $Z = -2,73$ ,  $p = 0,006$ ) по сравнению с контрольными показателями (рис. 1, табл. 1).

В семенниках опытных животных при однократном внутривентральном введении ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы наблюдалась отечность межканальцевой стромы и уменьшение количества интерстициальных клеток по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Их количество на 3-и сут. после воздействия у крыс опытной группы статистически достоверно снижено по сравнению с таковым в контроле на 24,42% ( $Z = 2,61$ ,  $p = 0,00$ ) (табл. 1). Интерстициальные эндокриноциты опытной группы отличались полиморфизмом, располагались преимущественно группами, имели отростчатую или овальную форму. Причем для многих клеток было характерно снижение оксифильных свойств, сопровождаемое иногда микровакуолизацией цитоплазмы. Ядра клеток, как показали данные морфометрии, уменьшены в размере на 20,70% ( $Z = 1,96$ ,  $p = 0,04$ ), результаты при этом статистически достоверны (табл. 1).

Перитубулярные гемокпилляры в семенниках животных опытной группы были расширены. В некоторых наблюдался гемостаз и лейкоцитарная инфильтрация. Установлено, что их диаметр статистически достоверно увеличивался на 37,17% ( $Z = 2,12$ ,  $p = 0,03$ ) по сравнению с таковым в контроле (табл. 1).

В опытной группе на светооптическом уровне в sustentоцитах наблюдаются выраженные

морфологические изменения, заключающиеся в вакуолизации цитоплазмы клеток, в отдельных участках канальца наблюдается гибель клеток (рис. 2).

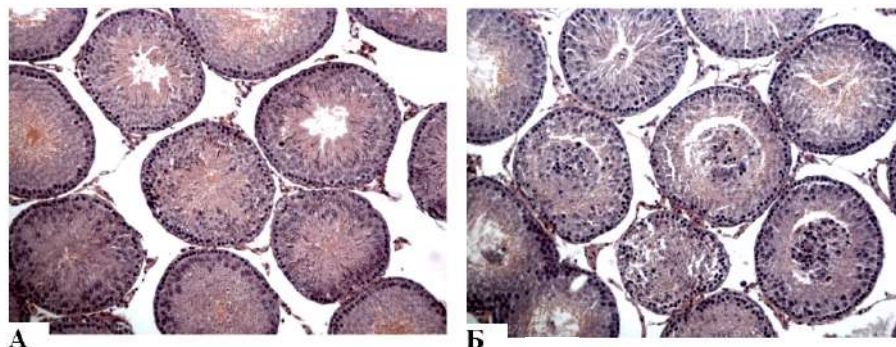


Рис. 1. Строение извитого семенного канальца у контрольных животных (А) и у крыс на 3-и сутки после однократного внутрибрюшинного введения ЛПС *S. marcescens* (Б). Увеличение количества деструктивных семенных канальцев в семенниках у крыс в опытной группе. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ч100.

Таблица 1. Структура семенников у самцов крыс в контрольной группе и на 3-и сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>))

Исследуемые показатели	Контроль	Опыт
Количество деструктивных семенных канальцев	8,05 (0,16; 0,33)	23,48*(21,21; 25,13)
Диаметр перитубулярных гемокапилляров, мкм	10,76 (10,14; 11,71)	14,76*(14,51; 15,63)
Количество интерстициальных эндокриноцитов	8,23 (8,07; 8,38)	7,09*(6,48; 7,20)
Площадь ядер интерстициальных эндокриноцитов, мкм <sup>2</sup>	23,76 (23,57; 24,65)	18,84*(15,59; 23,45)
Количество sustentocитов	48,67 (46,22; 50,70)	40,26*(40,14; 40,65)
Площадь ядер sustentocитов, мкм <sup>2</sup>	48,67 (46,22; 50,70)	40,26*(40,14; 40,65)
Количество сперматогоний	51,00 (51,00; 52,00)	38,75*(37,10; 40,40)
Количество сперматоцитов	41,63 (40,74; 42,21)	32,53*(28,23; 32,54)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем

Экспериментально установлено, что при введении ЛПС *S. marcescens* наблюдается статистически достоверное снижение количества sustentocитов в извитых семенных канальцах семенников на 25,92% ( $Z=2,40$ ,  $p=0,01$ ) (табл. 1). Данные морфометрии показали и уменьшение площади их ядер на 17,27% ( $Z=2,12$ ,  $p=0,03$ ) (табл. 1, рис. 2).

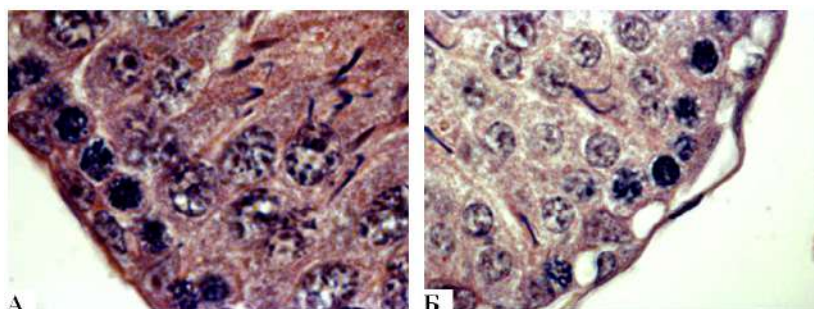


Рис. 2. Sustentocиты в семенных канальцах семенников у крыс контрольной группы (А), и у крыс на 3-и сут. после однократного внутрибрюшинного введения ЛПС *S. marcescens* (Б). Вакуолизация цитоплазмы и снижение количества sustentocитов в семенниках у крыс в опытной группе. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ч1000

В результате проведенных исследований установлено, что при введении ЛПС *S. marcescens* происходит статистически достоверное снижение среднего количества нормальных

сперматогоний на 3-и сут. после воздействия по сравнению с контрольными показателями, которое составляет 24,01% ( $Z=2,73$ ,  $p=0,00$ ) (табл. 1, рис. 3). При этом наблюдаются явления вакуолизации цитоплазмы сперматогоний. Данные морфометрического анализа показали и значительное снижение количества сперматоцитов в канальцах семенников у животных опытных групп, по сравнению с таковым в контроле на 21, 85% ( $Z=1,98$ ,  $p=0,04$ ) (табл. 1, рис. 3).

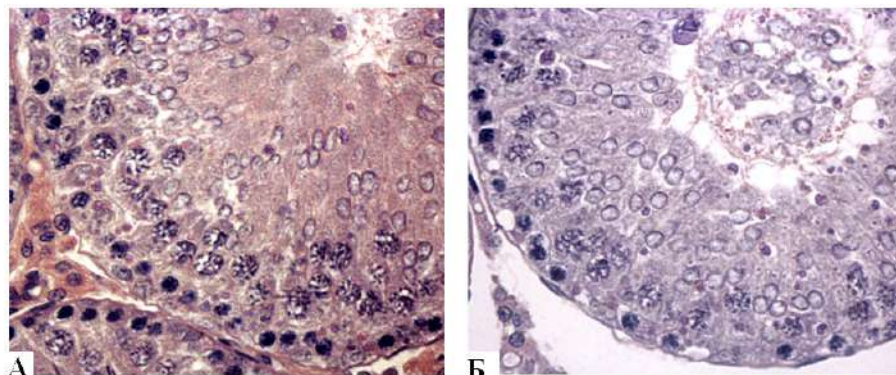


Рис. 3. Количество сперматогоний и сперматоцитов в канальце у контрольных крыс (А) и у крыс на 3-и сут. после однократного внутрибрюшинного введения ЛПС *S. marcescens* (Б). Уменьшение количества сперматоцитов в семенниках у крыс в опытной группе. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Ч200

### Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что введение бактериального липополисахарида *S. marcescens* самцам крыс вызывает развитие разнообразных структурных изменений в ткани семенников опытных животных в ранние сроки после воздействия. В семенниках самцов крыс в 2,9 раза возрастает количество извитых семенных канальцев с деструктивными изменениями. Наблюдается отёчность межканальцевой стромы и увеличение в ней на 37,17% диаметра гемокapилляров. Происходит уменьшение на 24,42% числа интерстициальных эндокриноцитов и снижается площадь их ядер на 20,70%. В извитых семенных канальцах семенников опытных животных уменьшается количество sustentоцитов на 25,92% и происходит снижение площади их ядер на 17,27%. А также наблюдается снижение количества сперматогоний и сперматоцитов в извитых канальцах семенников животных опытной группы на 24,01% и на 21,85% соответственно. Поскольку установлено, что sustentоциты играют важную роль в обеспечении сперматогенеза [8], логично предположить, что в результате уменьшения их количества в извитых семенных канальцах его регуляция нарушается. Кроме того, установлено, что структурные изменения в семенниках животных сопровождаются и нарушениями метаболизма в клетках сперматогенного эпителия [11, 12].

Все вышеуказанные изменения в семенниках крыс опытных животных могут свидетельствовать о замедлении пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, приводящие к нарушению их функций, и в конечном итоге – к нарушению сперматогенеза и функции органа в целом.

### Выводы

1. Введение бактериального ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно самцам крыс в ранние сроки после воздействия вызывает ряд структурных изменений в семенниках крыс: увеличение количества деструктивных семенных канальцев на срезе, отек межканальцевой стромы и увеличение диаметра перитубулярных гемокapилляров, уменьшение количества клеток и снижение площади их ядер.
2. Структурные изменения в семенниках крыс, вызванные введением ЛПС *S. marcescens*, приводят к замедлению процессов пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, нарушению их функций, и, в конечном итоге, к нарушению сперматогенеза и функции органа в целом.

## Литература (references)

1. Андрусихина И.Н. Морфофункциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс // Промышленная токсикология. – 1999. – №2. – С. 22-26. [Andrusishina I.N. *Promyishlennaya toksikologiya*. Industrial Toxicology. – 1999. – N2. – P. 22-26. (in Russian)]
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – №3. – С. 98-105. [Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V., Vetkova L.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii* Journal microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2004. – N3. – P. 98-105. (in Russian)]
3. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2000. – №1. – С. 6-13. [Bykov V.L. *Problemy reprodukcii* Problems of reproduction. – 2000. – N1. – P. 6-13. (in Russian)]
4. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г. Гонадотоксические эффекты противоопухолевых препаратов.-Томск: STT, 2000. – 110 с [Gol'dberg E.D., Borovskaja T.G. *Gonadotoksicheskie efektyi protivoopuholevyih preparatov*. Gonadotoxic effects of anticancer drugs. – Tomsk: STT, 2000. – 110 p. (in Russian)].
5. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Изменения морфофункционального состояния и продуктивности семенных желез белых крыс при воздействии ацетата свинца // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10 (Ч.6). – С. 1253-1259. [Dudenkova N.A., Shubina O.S. *Fundamentalnyie issledovaniya*. Basic research. – 2013. – N10(Part.6), – P. 1253-259. (in Russian)]
6. Карташев А.Г. Влияние хронических факторов в постнатальном онтогенезе животных. – Томск: В-Спектр. 2010. – 116 с. [Kartashev A.G. *Vliyanie hronicheskikh faktorov v postnatalnom ontogeneze zhivotnyih*. The influence of chronic factors in the postnatal ontogenesis of animals. – Tomsk: V-Spectrum, 2010. – 116 p. (in Russian)]
7. Кидун К.А., Солодова Е.К., Угольник Т.С., Дорошенко Р.В. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – №2(40). – С.119-125. [Kidun K.A., Solodova E.K., Ugol'nik T.S., Doroshenko R.V. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. Problems of health and ecology. – 2014. – N2 (40). – P.119-125. (in Russian)]
8. Курляндский Б.А., Филова В.А. Общая токсикология: под общ. ред. Б.А. Курляндского, Филовой В.А. – М.: Медицина. 2002. – 608 с [Kurljanskij B.A., Filova V.A. *Obshhaja toksikologija: pod obshh. red. B.A. Kurljanskogo, Filovoj V.A.* General toxicology. under total ed. B.A. Kurlyandskogo, Filovoy V.A. – Moscow: Medicine. 2002. – 608 p. (in Russian)]
9. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксинов грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. – 1996. – №2. – С. 8-13 [Lihoded V.G., Jushhuk N.D., Jakovlev M. JU. *Arhiv patologii*. Pathology Archive. – 1996. – N2. – P. 8-13. (in Russian)]
10. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. //Морфология. – 1998. – №6. – С. 7-16. [NikitiNA.I. *Morfologija*. Morphology. – 1998. – N6. – P. 7-16. (in Russian)]
11. Поплавская Е.А., Лис Р.Е. Влияние бактериальных липополисахаридов грамотрицательных бактерий, *E.coli* u *S. marcescens*, введенных самцам крыс, на активность ферментов в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка на 1,3,6 сутки после введения // Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2014. – №4. – С. 81-85. [Poplavskaia E.A., Lis R.E. *Izvestija Nacional'noj Akademii Nauk Belarusi. Serija biologicheskikh nauk*. News of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences. – 2014. – N4. – P. 81-85. (in Russian)]
12. Разниченко А.Г. Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных // Проблемы репродукции. – 2007. – №4. – С. 70-75. [Raznichenko A.G. *Problemy reprodukcii*. Problems of reproduction. – 2007. – N4. – P. 70-75. (in Russian)]
13. Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis // Journal of the National Cancer Institute Monographs. – 2005. – N34. – P. 6-8.

## Информация об авторах

Поплавская Елена Александровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: Len.poplavska@mail.ru

Поплавский Денис Юрьевич – студент лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: denispoplavski@gmail.com

Хильманович Евгения Николаевна – студентка педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: jenny-gr@yandex.ru

УДК 615.1

## **IODINE DEFICIENCY: ISSUE, PREVENTION, SOLUTION**

© Mikheeva A.V., Dyakov M.Yu., Krikova A.V.

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

### *Abstract*

**Objective.** To study the possibility of using iodine-containing drugs and iodized salt as measures to prevent the development of iodine deficiency diseases.

**Methods.** A regulatory framework content analysis was carried out, a patient survey was conducted and data on the epidemiological situation in the Smolensk Region concerning the number of iodine deficiency diseases were studied.

**Results.** Prevention and treatment of iodine deficiency play an important role in maintaining the socio-economic potential of the country. The experience of many countries suggests that the use of iodine and iodine drugs is the most effective way to solve the problem of iodine deficiency.

**Conclusion.** The prevalence of iodine deficiency diseases among children and adolescents in the Russian Federation is increasing, which may lead to a decrease in the country's socio-economic potential. That stimulates the creation of a number of new policy initiatives of the Ministry of Health of the Russian Federation aimed at combating thyroid diseases caused by insufficient consumption of iodine.

**Keywords:** public health, iodine deficiency, children, iodized salt

## **ЙОДОДЕФИЦИТ: ПРОБЛЕМА, ПРОФИЛАКТИКА, РЕШЕНИЕ**

Михеева А.В., Дьяков М.Ю., Крикова А.В.

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

### *Резюме*

**Цель.** Изучить возможность использования йодсодержащих лекарственных препаратов и йодированной соли в качестве мер профилактики развития йододефицитных заболеваний.

**Методика.** Проведён контент-анализ нормативно-правовой базы, проведено заочное анкетирование пациентов, были изучены данные об эпидемиологической ситуации в Смоленской области по числу йододефицитных заболеваний.

**Результаты.** Вопросы профилактики и лечения йододефицитных состояний играют важную роль в поддержании социально-экономического потенциала страны. Опыт многих стран мира свидетельствует о том, что наиболее эффективным путем решения проблемы дефицита йода является использование йодированной соли и лекарственных препаратов йода.

**Заключение.** Распространенность йододефицитных заболеваний среди детей и подростков в РФ растет, что может привести к снижению социально-экономического потенциала страны. Это стимулирует создание ряда новых политических инициатив Министерства Здравоохранения РФ, направленных на борьбу с заболеваниями щитовидной железы, которые обусловлены недостаточным потреблением йода.

**Ключевые слова:** общественное здравоохранение, йододефицит, дети, йодированная соль

## **Introduction**

Iodine deficiency is a global public health problem that has a harmful effect on the health of about two billion people worldwide [12]. It is precisely iodine deficiency that is today regarded as one of the main causes of mental development impairment in newborns and infants. Impaired production and action of thyroid hormones can lead to the development of pathologies of varying degrees of severity, from goiter to irreversible brain damage, called endemic cretinism [2]. Endemic goiter is only a visible manifestation of the existing danger, fraught with a huge number of "hidden effects" that significantly reduce the quality of life of the population. All this necessitates the search for new methods to combat this pathology, which

would combine in itself therapeutic efficacy and economic feasibility. At this stage of development of the global health care system for the prevention of iodine deficiency diseases, the primary intervention strategy to combat iodine deficiency, which is iodization of table salt, developed by the World Health Organization in 1993, is being actively used [12].

It is known that a change in the rhythm of a person's life, an active urbanization, a change in ecology - all this leads to the formation of new causes that affect human health. First of all, it concerns the development of noncommunicable diseases (NCDs), which are currently one of the leading causes of death worldwide. Diseases of the thyroid gland are among the most common NCDs, along with cancer and cardiovascular pathologies [5]. It is known that iodine deficiency is a significant public health problem in 118 countries [12]. It is estimated that at least 1572 million people worldwide are at risk of IDD infection, i.e. those who live in areas where iodine deficiency is common (the total goiter level is above 5%), and at least 655 million of them, as researchers believe, suffer from goiter. Most of them are located in developing countries in Africa, Asia and Latin America, but much of Europe is also vulnerable [7]. The urgency of this problem is due to the global trend associated with an increase in the number of diseases caused by iodine deficiency disorders. The main danger is the fact that iodine deficiency can have a serious impact on both the health of an adult and the prenatal development of a child, which, in turn, can cause cretinism.

Iodine plays a central role in the physiology of the thyroid gland, being the main component of thyroid hormones (thyroxine and triiodothyronine). These hormones control the metabolic activity of all tissues by regulating genes whose protein products affect cellular respiration [6]. Thyroid hormones have multiple effects, which are manifestations of the process of regulating the general level of metabolism and energy consumption of the body's cells: fetal development; metabolic rate; body temperature; heart rate and strength; expansion of peripheral vessels; the number of circulating red blood cells; breath; peripheral nervous system; liver metabolic enzymes; bone exchange; effect on skin and soft tissue.

Due to the high level of diagnostic medicine at the moment, it is possible to identify a number of diseases associated with the effect of iodine deficiency on the growth and development of the organism. In iodine-deficient areas, reproductive function is impaired in women, the number of miscarriages and stillbirths increases [2]. Iodine plays a huge role in maintaining the normal level of brain activity and intellectual development of man. In a study of Boyages and Collins in China, it was shown that 72% of young people aged 30-35 years born during a period of severe iodine deficiency had an IQ – index below 70 points, which indicates a violation of intellectual abilities from moderate to severe. At the same time, among children of 7-14 years old, whose mothers received iodized salt, the frequency of similar disorders was 44% [3].

## Methods

In the course of this study, the following methods were used: a survey, a content analysis of regulatory documents, a study of the price policy of pharmaceutical companies, an absentee questionnaire.

Studies were conducted on the basis of Regional State Health Care Institutions "Children's City Hospital" No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 of Smolensk. In the course of the study, the data of statistical reports "On the number of endocrine diseases in children under 14 years old inclusively and in young people from 15 to 17 years old living in the area of polyclinics number 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 " from 2015 to 2018 were analyzed.

The total number of patients with endocrine dysfunction was (up to 2018): total – 4927 people, of which the number of patients under the age of 14 years – 3781 people; the number of patients between the ages of 15 and 17 is 1146 people (girls – 659 people; boys – 487 people).

We conducted an absentee questionnaire of parents of children and adolescents who visited an endocrinologist. Patient age ranged from 1 year to 17 years. Absentee survey was conducted among 50 students of various fields of training at the age of 17 to 23 years in four cities of Russia: Smolensk, Moscow, St. Petersburg, Novosibirsk. The choice of geographic subjects studied was due to the fact that these regions were recognized as iodine deficient in the course of research conducted by the Endocrinological Scientific Center (ENC) of the Russian Academy of Medical Sciences.

During the study, the following objects were studied: (1) Iodized salt: "Artemsol". Manufacturer – GP "Artemsol". Iodized table salt, sodium chloride - not less than 99.9%, enriched with potassium iodate, with a content of iodine mass fraction of  $40 \pm 15$  mg per kg, is used to provide human iodine nutrition in order to overcome iodine deficiency. The average price of one kg of iodized salt on August 25, 2018 was 18.27 rubles. "Baikalochka". Producer – JSC Tyretsky Solerudnik. Iodized table salt, sodium chloride – not less than 99.9%, enriched with potassium iodate in the amount of  $40 \pm 15$  mg per kg, used to prevent

iodine deficiency disorders, stimulates the mental development of children. The average price of one kg of iodized salt on August 25, 2018 was 13.00 rubles. "Extra". Manufacturer – TDS LLC. Salt, iodized, edible, cooking, extras, contains: anti-caking additive E-536, sodium chloride - not less than 99.9%, enriched with potassium iodate – 40 mg/kg. The average price of one kg of iodized salt on August 25, 2018 was 122.80 rubles. "Winter Beauty". Manufacturer – Akzo Nobel Sol. Iodized table salt, sodium chloride – not less than 99.9%, potassium iodate –  $20 \pm 5$  mg/kg, fluorine –  $250 \pm 30$  mg/kg, anti-caking agent E-535. The average price of one kg of iodized salt on August 25, 2018 was 152.40 rubles.

(2) Medicinal preparations intended for the treatment and prevention of iodine deficiency disorders: Iodomarin – tablets 100  $\mu$ g, 100 pcs. Manufacturer – Berlin-Chemie / Menarini. ATH – H03CA (iodine preparations). The pharmacological group: a drug of inorganic iodine [Hormones of the thyroid and parathyroid glands, their analogues and antagonists (including antithyroid agents)]. The composition of one tablet: potassium iodide – 131 mcg; excipients: lactose monohydrate; magnesium carbonate basic light; gelatin; carboxymethyl starch sodium salt; silicon dioxide highly dispersed; magnesium stearate. Pharmacological action: compensates for iodine deficiency. It prevents the development of iodine deficiency conditions, normalizes thyroid function, impaired by iodine deficiency. The average price of one package of the drug on August 25, 2018 was 129.00 rubles. Potassium iodide – tablets 100 mcg, 100 pcs. Manufacturer – Obolensky OP. ATH – H03CA (iodine preparations). A pharmacological group: a drug of inorganic iodine [Hormones of the thyroid and parathyroid glands, their analogues and antagonists (including antithyroid agents)], macro- and microelements. The composition of one tablet: potassium iodide – 131 mcg; excipients: lactose (milk sugar), magnesium hydroxycarbonate (magnesium carbonate basic), microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, magnesium stearate, talc, colloidal silicon dioxide (aerosil). Pharmacological action: compensates for iodine deficiency. It prevents the development of iodine deficiency states, normalizes thyroid function, impaired by iodine deficiency. The average price of one package of the drug on August 25, 2018 is 103.00 rubles. Microiodide – 100  $\mu$ g tablets, 100 pcs. Manufacturer – Tatkhimpharmpreparaty. ATH – H03CA (iodine preparations). The pharmacological group is a drug of inorganic iodine [Hormones of the thyroid and parathyroid glands, their analogues and antagonists (including antithyroid agents)]. The composition of one tablet: potassium iodide – 131 mcg; excipients: milk sugar; raffinated sugar; calcium stearate; aerosil Pharmacological action – compensates for iodine deficiency. It prevents the development of iodine deficiency states, normalizes thyroid function, impaired by iodine deficiency. The average price of one package of the drug on August 25, 2018 was 115.00 rubles. Yodbalans – 100  $\mu$ g tablets, 100 pcs. Manufacturer – Tatkhimpharmpreparaty. ATH – H03CA (iodine preparations). The pharmacological group: a drug of inorganic iodine [Hormones of the thyroid and parathyroid glands, their analogues and antagonists (including antithyroid agents)]. The composition of one tablet: potassium iodide – 130.8 mcg; excipients: magnesium stearate; MCC; colloidal silicon dioxide; corn starch; cellulose powder; lactose monohydrate. Pharmacological action: compensates for iodine deficiency. It prevents the development of iodine deficiency states, normalizes thyroid function, impaired by iodine deficiency. The average price of one package of the drug on August 25, 2018 was 104.00 rubles.

## Results

The problem of development of iodine deficiency states is acute for the Smolensk region. According to statistics for 2015, the number of patients living, receiving treatment in the Smolensk region and having diseases caused by impaired endocrine system (FES) functions is 5113 people, by 2018 this figure decreased by 3.64% and amounted to 4927 people. Among them, endemic goiter I-th degree occurs in 2499 patients, obesity I-II degree – in 1189, cystic goiter – in 164 patients, for the period from 2015 to 2018. There have been changes, which are reflected in table 1.

Table 1. Comparative analysis of the data of the report "On the number of endocrine diseases in children up to 14 years old inclusively and in young people from 15 to 17 years old living in the area of polyclinics № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7" from 2015 to 2018

Index	Years		Changes
	2015	2018	
The total number of patients with impaired FES	5113	4927	-3,64%
Endemic goiter first degree	2499	3289	+31,62%
Obesity Grade I-II	1189	977	-17,83%
Cystic goiter	164	144	-12,21%

The data table 1 show that, despite the general trend towards a decrease in the number of patients with impaired endocrine system functions, the number of patients with endemic goiter I degree increased by

31.62% compared with data for 2015. This, in turn, indicates that the level of development of iodine deficiency diseases among children and adolescents in the Smolensk region increases significantly. The data once again confirms the need to introduce effective measures aimed at treating and preventing this group of pathologies among the population of the region.

We conducted a survey of parents of patients of children and adolescents visiting the endocrinologist. In the course of the survey, opinions on the prevention of iodine deficiency disorders with iodized salt were determined, as well as which medicines the endocrinologist recommends for the prevention / treatment of thyroid diseases.

When analyzing the questionnaires, it was found that the most common diseases in this group are: diffuse nontoxic goiter of 1 degree – 37%, subclinical hypothyroidism – 8%. More than 55% of respondents use iodized salt for food, while only 88% of them believe that the use of iodized salt is a good method for preventing iodine deficiency. Among the drugs for the treatment of diseases of the thyroid gland the most widely used are: Iodomarin – 42% and L-thyroxin – 32%, the main active substance of which is potassium iodide or levothyroxine sodium. Also, in addition to monotherapy, endocrinologists recommend complex treatment with 2-3 drugs, including: Iodomarin, L-thyroxin, Eutirox. In 88% of cases, the respondents answered yes to the question about the regularity of visiting the endocrinologist.

We also conducted absentee questioning of students. During the survey, respondents answered questions about what they think of the prevention of iodine deficiency with iodized salt and how often they are examined by an endocrinologist. The survey revealed that the prevalence of iodine deficiency disorders in this age group in these regions is low. Among all respondents, only 4.9% have diseases associated with dysfunction of the thyroid gland. It is significant that, despite the absence of these diseases, more than 57% of respondents use iodized salt, and 65.6% consider its use as an effective method of preventing iodine deficiency disorders. The main concern is the fact that more than 65% of all respondents are examined by an endocrinologist less than once a year, in Novosibirsk this figure reaches 84%, and only 18% of respondents visit this doctor once a year.

Based on our data from a sociological survey, we can conclude that the use of iodized salt is a popular method of preventing iodine deficiency disorders. In order to identify the reasons for such a high popularity of this method, we conducted a study that compares the pricing policy of companies engaged in the manufacture of iodized salt, and pharmaceutical companies that produce drugs designed to prevent iodine deficiency disorders.

From the data presented in figures 1 and 2, it can be seen that the average cost of 1 kg of iodized salt ranges from 13 to 152 rubles. The iodine content in 1 g of such salt is usually 40  $\mu\text{g}$ , i.e. to ensure the daily intake of iodine (excluding iodine derived from food) a person needs to consume at least 5 g of this salt daily.

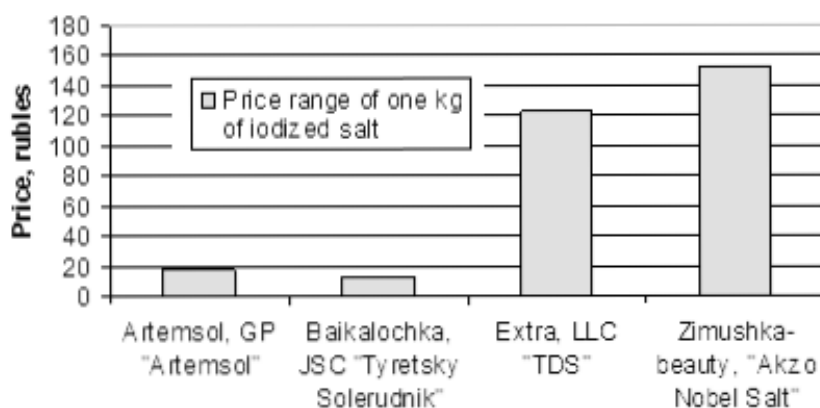


Fig. 1. Analysis of the price range of one kg of iodized salt

Figure 2 shows that the average price of drugs intended for the prevention of iodine deficiency conditions is 112 rubles. To cover the daily need for iodine, 1-2 tablets are sufficient (depending on the drug). Based on the results, it can be concluded that one of the main factors influencing the choice of buyers is price. The convenience of using iodized salt is also one of the reasons for the popularity of this method. Every day when cooking a person uses salt. In the event that salt is replaced by iodized salt, it will be possible to conduct non-drug prevention of iodine deficiency.



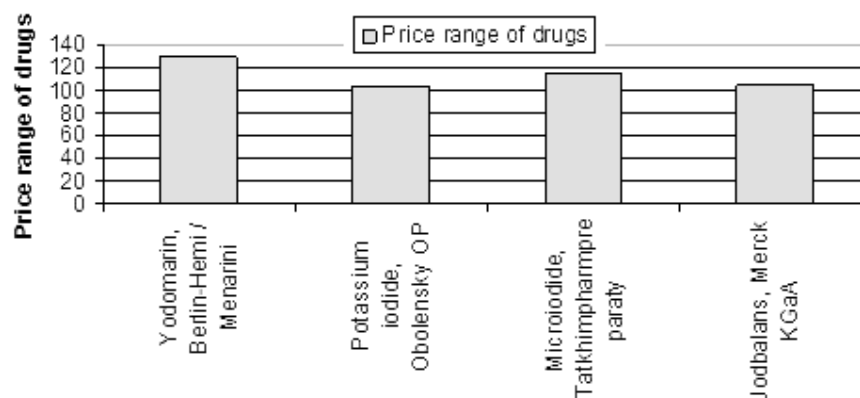


Fig. 2. Analysis of the price range of drugs intended for the prevention of iodine deficiency disorders

## Conclusion

The Russian Federation belongs to countries with a natural iodine deficiency, including the Smolensk region. Issues of prevention and treatment of iodine deficiency disorders play an important role in maintaining the socio-economic potential of the country. This is the reason for the active promotion of the program of iodine prophylaxis among the population of our country. The experience of many countries suggests that the most effective way to solve the problem of iodine deficiency is the use of iodized salt in the diet (adoption of laws on universal salt iodization, mass iodine prophylaxis) and iodine drugs in high-risk groups IDD (individual iodine prophylaxis) [5].

Our studies have shown that the relevance of this problem for the Smolensk region is undoubted, because the prevalence of endemic goiter I-th degree among children and adolescents is increasing, which can lead to a decrease in the socio-economic potential of the country. That, in turn, stimulates the creation of a number of new political initiatives of the Ministry of Health of the Russian Federation aimed at combating diseases of the thyroid gland, which are caused by insufficient consumption of iodine. At the moment, a draft federal law on iodization of table salt in the Russian Federation, which is planned to be prepared by December 2019, is at the development stage [13].

## References

1. Указ Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» от 07.05.2018 (ред. от 19.07.2018) № 204 // Российская газета. – 2018. [*Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii «O nacional'nyh celyah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda» ot 07.05.2018 (red. ot 19.07.2018) № 204. Rossijskaya gazeta.* Decree of the President of the Russian Federation “On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024” dated 07/05/2018 (as amended on 07.19.2018) No. 204 // Russian newspaper. – 2018. (in Russian)]
2. Pearce E.N., Lazarus, J.H. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2016. – N134. – P. 23-24.
3. Gordon R.C., Rose M.C., Skeaff S.A. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2013. – N96. – P. 64-71.
4. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Mabapa N.S. et al. The rate of growth and improvement of growth rate and growth rate // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – N62. – P. 37-42.
5. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders // *The Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – V.3, N4. – P. 86-95.
6. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Mabapa N.S. et al. Vitamin A Supplements in iodine-deficient deficiencies // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2011. – N76. – P. 40-44.
7. Li M., Eastman C.J. Neonatal TSH secretion is a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in the population? // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2010. – N24. – P. 63-75.
8. Stinca S., Andersson M., Weibel S., Herter-Aeberli I. et al. Dried Blood Spot Biomarker for Pregnant Women // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2017. – N102. – P. 23-32.

9. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // The American Thyroid Association. – 2017. – N27. – P. 315-389.
10. Micronutrient deficiencies // <http://www.who.int> URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/idd/en/> (appeal date: 04/20/2018).
11. By the end of 2019, Russia will develop a law on iodization of table salt // <https://www.interfax.ru> URL: <https://www.interfax.ru/russia/560259> (appeal date: 07.23.2018).

### **Information about the authors**

*Mikheeva Anna V.* – Student of the Faculty of Pharmacy, Smolensk State Medical University. E-mail: [amiheeva05@gmail.com](mailto:amiheeva05@gmail.com)

*Dyakov Mikhail Yu.* – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Medical Chemistry, Smolensk State Medical University. E-mail: [dyakov.mikhail@gmail.com](mailto:dyakov.mikhail@gmail.com)

*Krikova Anna V.* – Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Smolensk State Medical University. E-mail: [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

### **Информация об авторах**

*Михеева Анна Витальевна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [amiheeva05@gmail.com](mailto:amiheeva05@gmail.com)

*Дьяков Михаил Юрьевич* – кандидат химических наук, доцент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dyakov.mikhail@gmail.com](mailto:dyakov.mikhail@gmail.com)

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

УДК 612

**ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ДАГЕСТАНА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**  
© Магомедова М.А., Газимагомедова М.М., Арбуханова М.С., Османова С.О., Абдулнатилов А.И.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, Республика Дагестан, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1*

*Резюме*

**Цель.** Исследование особенностей физического развития детей и подростков Дагестана проживающих в различных природно-климатических условиях имеет важное значение. Это необходимо для возрастной периодизации, организации рационального режима для школьников, цель работы – рекомендация оптимальных, учебных и трудовых нагрузок для детского организма применительно к различным экологическим условиям.

**Методы.** Объектом исследования были дети и подростки, проживающие на равнине Дагестана (г. Махачкала) в возрасте 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 17 лет. Изучали возрастные морфофункциональные и физиологические показатели исследовали массу тела, длину тела, жизненную емкость легких, частоту сердечных сокращений.

**Результаты.** Был получен обширный фактический материал, характеризующий созревание различных систем организма детей и подростков. Результаты исследований обрабатывали общепринятым методом вариационной статистики по Стьюденту-Фишеру, описанном у Асатиани В.С. (1965).

**Заключение.** Обнаружено, что проживающие в условиях равнины опережают в физическом развитии своих сверстников, проживающих в условиях высокогорья.

*Ключевые слова:* дети, подростки, равнина, объем груди, жизненная емкость легких, пульс, масса тела

FEATURES OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS OF DAGHESTAN LIVING IN VARIOUS NATURAL CLIMATIC CONDITIONS

Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M., Arbugaeva M.S., Osmanov S.O., Abdulatipov A.I.  
*Dagestan State Medical University, 1, Lenin sq., Makhachkala, 367000, Russia, Republic of Dagestan*

*Abstract*

**Objective.** To study physical development characteristics of children and adolescents of Dagestan living in different climatic conditions. This is necessary for the age periodization, the organization of a rational regime for schoolchildren. The aim of the study is to develop recommendation of optimal educational and labour loads for a child with reference to various environmental conditions.

**Methods** The object of the study were children and adolescents living on the plain of Dagestan (Makhachkala) at the age of 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 and 17 years. Age-related morphofunctional and physiological indicators as well as body weight, body length, lung capacity, heart rate were assessed.

**Results.** An extensive factual material was obtained that characterizes the maturation of various body systems of children and adolescents. The study results were processed by the standard method of variation statistics by Student-Fisher, described by Asatiani V.S. (1965).

**Conclusion** It was revealed that children and adolescents living in plain conditions are ahead in physical development of those living in high mountains.

*Keywords:* children, adolescents, plain, breast volume, lung capacity, pulse, body weight

**Введение**

Находясь в состоянии биологической, психологической перестройки и социальной адаптации, подростки старшего возраста обладают высокой степенью восприимчивости организма к

неблагоприятным воздействиям социальной и окружающей среды. Они являются группой повышенного медико-социального риска в связи со специфическими особенностями, характеризующиеся быстрым переходом острых форм заболеваний в рецидивирующие и хронические и ростом первичной хронической патологии [2, 6, 9]. По данным официальной статической отчетности за период с 2001 по 2008 г., значительно ухудшились показатели, характеризующие заболеваемость детей старшего подросткового возраста.

При поступлении в ВУЗ в наиболее сложной ситуации находятся в первую очередь первокурсники, которых можно отнести к группе высокого риска из-за чрезвычайно высокой адаптационной нагрузки на их организм. Увеличение объема информации, нарастающая интенсификация их труда, внедрение новых технических средств в учебный процесс требуют от вчерашних школьников высокой степени умственного и психоэмоционального напряжения, способствующего снижению общих адаптационных резервов, психофизиологической дисгармонии, инициирование или усилению психосоматических заболеваний [1, 2].

Эффективная оздоровительная работа особенно в летний период, широкое использование естественных факторов природы в режиме дня детей, повышение их двигательной активности, круглосуточное пребывание на открытом воздухе, особенно рациональное питание, обогащенное витаминами и минеральными солями за счёт ягод, зелени, свежих овощей и фруктов, способствуют интенсификации процессов роста и развития организма, отражением которых является наиболее крепкое развитие организма.

Исследование морфофункциональных особенностей в возрастном аспекте в зависимости от возраста детей и подростков, проживающих в различных природно-климатических условиях Дагестана, представляет собой определенный интерес как в научном, так и в прикладном отношении. Известно, что с момента оплодотворения и соответственно момента зачатия рост и развитие каждого индивидуума находятся в зависимости от взаимодействия и взаимовлияния генетических потенциалов и факторов окружающей среды. Кроме того, относительно причин некоторых особенностей роста и развития нынешнего поколения и созревания морфофункциональных систем выдвинуто много гипотез и предложений. В частности, некоторые исследователи связывают акселерацию с существенным раздражающим взаимодействием различных природно-климатических условий [7, 8, 10].

В связи с вышеизложенным сравнительное изучение некоторых основных антропометрических показателей роста и развития детей и подростков проживающих в различных природно-климатических условиях Дагестана как в осенний так и весенний периоды, имеют не только биологическое, но и практическое значение для решения актуальных задач педагогики и медицины, как обоснование возрастной периодизации, организации рационального режима для школьников, рекомендации оптимальных, учебных и трудовых нагрузок для детского организма применительно к различным экологическим условиям. Исходя из вышеизложенного цель настоящего исследования – на основе комплексной оценки показателей физического, полового и биологического развития уточнить закономерности развития детей и подростков, проживающих в различных природно-климатических условиях Дагестана с учетом возраста и половой принадлежности.

Следовательно, физическое развитие детей и подростков является одним из объективных и обобщающих параметров здоровья. В практической деятельности врача индивидуальный подход к ребенку с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей необычайно важен. Согласно известным педиатрическим подходам онтогенез ребенка включает в себя определенные этапы развития и психической зрелости ребёнка, особенностями течения патологических состояний, спецификой взаимодействия организма с окружающей средой. В тоже время оно сопровождается постепенными изменениями морфофизиологических особенностей отдельных органов и всего организма, совершенствованием адаптивных реакций и т.д. Особенности физического развития современных школьников кроются в социально-экономических условиях жизни и характере внутришкольной образовательной среды. Высокая учебная нагрузка и низкая мотивация здорового образа жизни приводят к формированию избыточной массы тела, ожирению, а также развитию различных функциональных нарушений.

## **Методика**

Объектом исследования были дети и подростки, проживающие на равнине Дагестана (г. Махачкала) в возрасте 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 17 лет. Исследования проводили весной. Для

проведения исследований в возрастном аспекте нами были подобраны по принципу аналогов 35 учеников.

Были проведены системные исследования по изучению некоторых возрастных морфофункциональных и физиологических показателей у детей и подростков, проживающих на равнине (г. Махачкала) весной. Абсолютные величины исследованных показателей и их годичный прирост определяли путем индивидуального использования места исследования в одном и том же периоде календарного года весной с последующей коррективной математической обработкой данных, позволяющих установить границы типичных средних величин каждого изучаемого параметра.

Массу тела у детей определяли взвешиванием каждого исследуемого на весах. Длину тела измеряли, используя ростометр. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) определяли с помощью спирометра, т.е. использовали суховоздушный спирометр. Частота сердечных сокращений или артериальный пульс определяли пальпаторным методом, т.е. прощупыванием в местах, где артерия располагается близко к поверхности кожи, а под ней находится костная ткань. Частоту пульса характеризует частота сокращений сердца.

Статистическая обработка результатов проведена методами вариационной статистики. Определяли среднее арифметическое (М), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), среднюю ошибку средней 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

Динамика некоторых показателей физического развития детей и подростков (мальчиков и девочек) весной проживающих на равнине Дагестана (г. Махачкала), представлена в таблице. Результаты исследований показывают, что масса тела у мальчиков и девочек в возрасте 7 лет проживающих в условиях равнины (г. Махачкала) составила  $23,5 \pm 1,5$  и  $22,9 \pm 0,9$  кг, соответственно. К 10-ти годам наблюдается значительное увеличение массы тела у мальчиков ( $29,4 \pm 1,6$  кг) и девочек ( $28,7 \pm 0,8$  кг) проживающих в условиях равнины весной. К 12-ти годам масса тела у мальчиков существенно увеличивается и составила  $37,6 \pm 0,6$  кг, а у девочек –  $36,8 \pm 1,9$  кг. В 14-летнем возрасте масса тела у мальчиков составила  $47,4 \pm 1,6$  кг, а у девочек –  $46,8 \pm 1,4$  кг.

Таблица. Изменение некоторых антропометрических и физиологических показателей мальчиков и девочек, проживающих в условиях равнины Дагестана (г. Махачкала)

Показатели	Возраст (лет)									
	7	9	10	11	12	13	14	15	17	
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	
Масса тела, кг	$23,5 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,7$	$29,4 \pm 1,6$	$33,5 \pm 1,9$	$37,6 \pm 0,6$	$43,5 \pm 1,7$	$47,4 \pm 1,6$	$54,5 \pm 1,7$	$67,3 \pm 2,3$	
Длина тела (см)	$127,7 \pm 2,1$	$134,6 \pm 1,7$	$137,4 \pm 2,3$	$139,5 \pm 1,9$	$148,1 \pm 2,8$	$152,3 \pm 1,9$	$160 \pm 1,6$	$162,3 \pm 1,9$	$163,5 \pm 1,7$	
Объем груди, см	$32,5 \pm 0,7$	$36,1 \pm 1,3$	$37,6 \pm 0,6$	$40,1 \pm 0,9$	$46,5 \pm 0,4$	$47,0 \pm 0,5$	$52,1 \pm 0,9$	$58,3 \pm 0,8$	$65,5 \pm 0,9$	
ЖЕЛ, л	$1300 \pm 3,5$	$1450 \pm 8,1$	$1600 \pm 9,3$	$1750 \pm 9,2$	$1900 \pm 7,3$	$2400 \pm 3,5$	$2560 \pm 5,0$	$2870 \pm 7,1$	$3550 \pm 8,3$	
ЧСС (пульс)	$86 \pm 2,3$	$84 \pm 1,9$	$80 \pm 1,5$	$76 \pm 0,8$	$75 \pm 1,6$	$73 \pm 1,3$	$71 \pm 1,2$	$70 \pm 0,6$	$69 \pm 1,3$	
	$87 \pm 1,7$	$85 \pm 0,9$	$84 \pm 1,6$	$80 \pm 0,3$	$79 \pm 1,3$	$75 \pm 1,4$	$74 \pm 0,5$	$73 \pm 0,8$	$72 \pm 0,9$	

Примечание: в верхней строке показатели мальчиков; в нижней – девочек

Существенное возрастание (увеличение) массы тела у мальчиков и девочек, проживающих в условиях равнины (весной) наблюдается в 17-летнем возрасте, и она составляет  $67,3 \pm 2,3$  кг и  $59,5 \pm 2,1$  кг, соответственно. Наблюдение возрастной динамики массы тела у детей и подростков, проживающих в условиях равнины (весной) показало существенное увеличение массы тела в период полового созревания.

Анализ результатов исследования показал, что длина тела (рост) у мальчиков в возрасте 7 лет равнялась  $127,7 \pm 2,1$  см, у девочек –  $126,5 \pm 1,9$  см. Существенное нарастание (увеличение) роста тела у мальчиков и девочек, проживающих в условиях равнины Дагестана весной, наблюдалось к 12-ти летнему возрасту и она составляло  $148,1 \pm 2,8$  см (мальчики) и  $147,3 \pm 3,1$  см (девочки). К 14-летнему возрасту длина тела (рост) у мальчиков и девочек равнялась  $160,0 \pm 1,6$  см и  $158,9 \pm 2,8$  см,

соответственно. К 17-летнему возрасту длина тела (рост) у мальчиков составлял  $163,5 \pm 1,7$  см и у девочек  $162,9 \pm 1,3$  см.

Результаты исследований показывают, что объем груди в возрасте 7 лет у мальчиков составляет  $32,5 \pm 0,8$  см, а у девочек –  $32,5 \pm 0,7$  см. существенное увеличение объема грудной клетки наблюдается в 13-летнем возрасте как у мальчиков, так и девочек, оно составляло  $47,0 \pm 0,5$  см и  $52,0 \pm 0,6$  см, соответственно.

В то же время в 17-летнем возрасте отмечено наибольшее увеличение объема грудной клетки у мальчиков и девочек весной, проживающих на равнине Дагестана, и оно составляет у мальчиков  $65,5 \pm 0,9$  см, а у девочек –  $67,0 \pm 1,3$  см.

Анализ данных функциональных параметров дыхательной системы показал, что жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ) у мальчиков и девочек также претерпевают определённые изменения с 7-ми до 17-ти лет. В частности, жизненная ёмкость легких у мальчиков в возрасте 7 лет составляло  $1300 \pm 3,5$  мл, у девочек –  $1250 \pm 9,8$  мл. однако, более существенное увеличение показателя жизненной ёмкости легких наблюдается к 13-летнему возрасту у мальчиков и девочек, и оно составило  $2400 \pm 3,5$  мл и  $2280 \pm 7,5$  мл, соответственно. В последующие возрастные периоды также отмечается значительное увеличение ЖЕЛ и к 17-ти летнему возрасту оно составило  $3550 \pm 8,3$  мл (у мальчиков)  $3350 \pm 9,5$  мл (у девочек).

Результаты исследований по определению массы тела, роста, жизненной ёмкости легких, частоты сердечных сокращений свидетельствуют об определенной закономерности в изменениях этих показателей. В частности, значительное увеличение массы тела, у детей и подростков происходит в возрасте с 9 до 14 лет, и оно составляло 23,9 кг и 22,9 кг у мальчиков и девочек соответственно. Однако существенное увеличение массы тела и роста у мальчиков и девочек наблюдается в возрасте с 11-ти до 14 лет. Очевидно оно связано с возрастными особенностями роста и развития подростков. Из литературных источников [4, 8] известно, что переход к среднему школьному возрасту обусловлен началом полового созревания, изменением многих физиолого-биохимических функций, соответственно усилением их роста и развития. Наблюдаются существенные изменения (в сторону, увеличения) показателя жизненной ёмкости легких. Значительное увеличение этого показателя наблюдается с 12-ти до 17 лет, и оно составляло 1650 и 1500 мл, у мальчиков и девочек, соответственно. Исследование именно возрастных закономерностей морфофункционального развития детей и подростков, а также разработка средних статистических параметров показателя физического развития на основе результатов углубленного медицинского осмотра имеет существенное значение. [4, 11].

## Заключение

Экспериментальные исследования, проводившиеся комплексно, позволили получить обширный фактический материал, характеризующий созревание различных систем организма детей и подростков. Исследование именно возрастных закономерностей морфофункционального развития детей и подростков, а также разработка средних статистических параметров показателя физического развития на основе результатов углубленного медицинского осмотра имеет существенное значение. Результаты исследования, которые проводили и проводят в Дагестане имеют не только теоретическое, но и практическое значение для решения актуальных задач не только для медицины, но и для педагогики в целом.

Кроме того, с целью сохранения здоровья детей и подростков различного возраста в процессе адаптации к условиям обучения необходимо изучать поведенческие факторы, обуславливающие уровень их здоровья, проводить мониторинг состояния здоровья, профилактику заболеваний и реабилитационные мероприятия.

## Литература (references)

1. Агаджанян Н.А., Миннибаев Т.И., Северин А.Е. и др. Изучение образа жизни, состояния здоровья и успеваемости студентов при интенсификации образовательного процесса // Гигиена и санитария. – 2005. – №3 – С. 48-52. [Agajanian N. Ah. Minnibaev T. I., Severin A. E. and others. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2005. – N3 – P. 48-52. (in Russian)]
2. Баранов А.А. Методы исследования физического развития детей и подростков в полумониторинге: руководство для врачей. – М.: Союз педиатров России. 1999. – 226 с. [Baranov A.A. *Metody issledovaniya fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov v polumonitoringe: rukovodstvo dlya vrachej*. Methods of study of

- physical development of children and adolescents in sex monitoring: a guide for doctors. – Moscow: Soyuz pediatrov Rossii. 1999. – 226 p. (in Russian)]
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах (руководство для врачей). – М.: Династия. 2004. – 168 с. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M. *Ocenka zdorov'ya detej i podrostkov pri profilakticheskikh osmotrah (rukovodstvo dlya vrachej)*. Assessment of the health of children and adolescents with preventive examinations (guidance for doctors). – Moscow: Dinastiya. 2004. – 168 p. (in Russian)]
  4. Керимов М.К. Рост и развитие детей и подростков в Дагестане / М. Керимов. – Махачкала : Даг. кн. изд-во, 1989. – 159 с. [Kerimov M.K. *Rost i razvitie detej i podrostkov v Dagestane. Growth and development of children and adolescents in Dagestan*. – Mahachkala : Dag. kn. izd-vo, 1989. – 159 p. (in Russian)]
  5. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. История изучения физического развития детей и подростков в гигиене // Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: Сборник материалов, выпуск VI. – Москва, 2013 – С. 9-15. [Kuchma V.R., Skoblina N.A., Milushkina O.Y., Bokareva N.A. *Fizicheskoe razvitie detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: Sbornik materialov, vypusk VI*. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation: Collection of materials, issue VI. – Moscow, 2013 – P. 9-15. (in Russian)]
  6. Медведев В.П., Куликов А.М. Проблемы здоровья подростков // Новые врачебные ведомости. – 2001. – №1. – С. 8-14. [Medvedev V.P., Kulikov A.M. *Novye vrachebnye vedomosti*. New medical records. – 2001. – N1. – P. 8-14. (in Russian)]
  7. Медик В.А., Котова Т.Е., Сеченева Л.В. Особенности состояния здоровья детей (по результатам Всероссийской диспансеризации). // Здравоохранение РФ. 2004. – № 2. – С. 46-49. [Medik V.A., Kotova T.E., Secheneva L.V. *Zdravoohranenie RF*. Healthcare of the Russian Federation. 2004. - N2. - P. 46-49. (in Russian)]
  8. Хрипкова А.Г., Антропова М.В., Фарбер Д.А. Возрастная физиология и школьная гигиена // Учебное пособие. – Изд-во Просвещение, 1990. – 250 с. [Khripkova A.G., Antropova M.V., Farber D.A. *Vozrastnaja fiziologija i shkol'naja gigiena. Uchebnoe posobie*. Developmental Physiology and School Hygiene. Study Guide. Publishing House of the Enlightenment, 1990. – 250 p. (in Russian)]
  9. Федотова Т.К., Дерябин В.Е., Горбачева А.К. Связи размеров тела московских детей 3-17 лет с характеристиками состояния здоровья на момент обследования // Актуальные вопросы антропологии: сборник научных трудов / Ин-т истории НАН Беларуси.– Минск, 2008. – Вып.2. – С. 99-104. [Fedotova T.K., Deryabin V.E., Gorbacheva A.K. *Aktual'nye voprosy antropologii: sbornik nauchnyh trudov*. Actual questions. anthropology: a collection of scientific works. – Minsk, 2008. – Iss.2. – P. 99-104. (in Russian)]
  10. Щеплягина Л.А., Римарчук Г.В., Васечкина Л.И. и др. Физическое развитие детей в условиях экологического неблагополучия: Пособие для врачей. – М.: 2005. – 28 с. [Shcheplyagina L.A., Rimarchuk G.V., Vasechkina L.I. i dr. *Fizicheskoe razvitie detej v usloviyah ehkologicheskogo neblagopoluchiya: Posobie dlya vrachej*. Physical development of children in environmental conditions: A manual for physicians. – Moscow: 2005. – 28 p. (in Russian)]
  11. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников – жителей крупного мегаполиса в последние десятилетия: состояние, тенденции, прогноз, методика скрининг-оценки. Автореф. дис. ... док. биол. наук. – М, 2000. – 76 с. [Yampol'skaya Y.A. *Fizicheskoe razvitie shkol'nikov – zhitelej krupnogo megapolisa v poslednie desyatiletija: sostoyanie, tendencii, prognoz, metodika skrining-ocenki*. (doctoral dis.). Physical development of schoolchildren - residents of a major metropolis in recent decades: the state, trends, prognosis, the methodology of screening. (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2000. – 76 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Магомедова Мадина Алисхабовна – кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madi1975@bk.ru

Газимагомедова Мадина Магомедовна – кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madi1975@bk.ru

Арбуханова Мика Сапиоллаевна – кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madi1975@bk.ru

Османова Сувар Омаровна – кандидат биологических наук, ассистент, ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madi1975@bk.ru

Абдулнатилов Абдулнати Ибрагимович – доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madi1975@bk.ru

УДК 519.6-519.83-519.86

## ТОЧКИ ГОМЕОСТАЗА И СПОСОБЫ ИХ НАХОЖДЕНИЯ. I

© Прудников И.М.

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

### Резюме

**Цель.** Целью настоящей работы явилось разработка численных методов нахождения точек равновесия в модели, функции потерь каждого из объектов (субъектов) которой описываются выпуклыми функциями. Такие модели встречаются в медицине, экономике, теории игр, биологии. Знание точек равновесия важно для нашей жизнедеятельности, так как к ним стремятся все сложные структуры, какими являются любой высокоразвитый живой организм, наше общество, а также много конкурентные организации в экономике, биологии и теории игр.

**Методика.** Для сведения более сложного случая с негладкими функциями, описывающими состояние каждого из элементов системы, как ущерб, потери или прибыль, к случаю с гладкими функциями применяются усредняющие интегралы Стеклова, которые превращают негладкие функции в гладкие, к которым для поиска точек равновесия можно применять ранее разработанные численные методы. В процессе оптимизации диаметры множеств, по которым идет усреднение, уменьшаются.

**Результаты.** Построен численный метод поиска точек равновесия в более общем негладком случае. Доказана сходимости всех предельных точек к точкам равновесия.

**Заключение.** Сделан вывод о необходимости применения новых методов поиска точек равновесия по Нэшу в негладком случае, а также получение множества всех таких точек с целью дальнейшего его анализа и выбора наиболее оптимальных решений.

**Ключевые слова:** точки равновесия Нэша, метод покоординатного спуска, интеграл Стеклова, точка некооперативного равновесия, точки гомеостаза

## POINTS OF HOMEOSTASIS AND THE METHOD TO FIND THEM

Prudnikov I.M.

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

### Abstract

**Objective.** The purpose of this work was the development of numerical methods for finding equilibrium points in the model, damage, loss or income functions of the objects of which are described by convex functions. Such models can be found in medicine, economics, game theory, and biology. Knowledge of the equilibrium points is important for our life, since all complex structures, such as any highly developed living organism, our society and also multi-competitive organizations in economics, biology and game theory strive for them.

**Methods.** 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 equilibrium points. In the process of optimization, the diameters of the sets over which the averaging takes place are decreased.

**Results.** A numerical method for finding the equilibrium points in a more general non-smooth case is constructed. The convergence of all limit points to the equilibrium points is proved.

**Conclusion.** It is concluded that it is necessary to apply new methods for finding Nash equilibrium points in the nonsmooth case, as well as to obtain a set of all the points in order to analyze it and select the most optimal solutions.

**Keywords:** equilibrium points by Nash, method of coordinate descent, Steklov integral, noncooperative equilibrium points, homeostasis points



## Введение

Многие процессы в организме взаимосвязаны и стремятся к некоторому состоянию равновесия, когда выход из этого состояния ведет к ухудшению самочувствия: резкому увеличению температуры, давления, уровня холестерина в крови и так далее. С возрастом состояние равновесия меняется. Такое равновесное состояние в медицине называется гомеостазом. По определению гомеостаз – саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия [1].

Пусть физическое состояние организма описывается  $m$  функциями  $f_1(x_1, x_2, \dots, x_m), f_2(x_1, x_2, \dots, x_m), \dots, f_m(x_1, x_2, \dots, x_m)$ , 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

$$f_j(x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_j, \dots, x^*_m) \leq f_j(x^*_1, x^*_2, \dots, x^*_{j-1}, x_j, x^*_{j+1}, \dots, x^*_m) \quad (1)$$

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 [8-11].

Хорошо известно, что в природе все живые существа находятся в равновесии. Стоит только исчезнуть или резко уменьшиться в количестве какому-либо виду животных или насекомых, как это пагубно сказывается на состоянии других видов. Проблема нахождения точки (состояния) равновесия в медицине, экономике и биологии тесно связана с теорией игр. Аналогично предыдущему определяется равновесное состояние в теории игр и экономике. Рассмотрим некоторую бескоалиционную игру из  $m$  лиц. Если игроки не образуют кооперацию, то на стратегии друг друга они повлиять не могут. Игрок  $i$  выбирает чистую стратегию  $x_i$  из выпуклого компактного множества  $D_i$ .

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  $S=S_1 \times S_2 \times \dots \times S_m \in R^m$ , составленному из декартова произведения выпуклых компактных множеств  $S_i, i \in 1:m$ . Все игроки выбирают стратегии независимо друг от друга. Здесь и далее  $R^m$  –  $m$ -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 неравенство (1).

Определения равновесного состояния в медицине, экономике и теории игр подобны друг другу. В 1950 г. Дж. Нэш доказал следующую теорему.

Теорема [8]. 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.

Из определения состояния равновесия (1) понятно, что для его определения надо применять методы покоординатного спуска, так как, как следует из (1), точка  $x^*_i, i \in 1:m$ , является точкой локального минимума вдоль  $i$ -ой координаты.

Целью работы явилось разработка численных методов нахождения точек равновесия в модели, функции потерь каждого из объектов (субъектов) которой описываются выпуклыми функциями.

## Методика

Опишем метод поиска состояния равновесия при условии, что функции  $f_i(x_{-i}, x_i): S \rightarrow R$ , где  $x_{-i} = (x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_m)$ , выпуклые по  $x_i$ . Будем считать, что для множества  $S$  для любого  $i \in 1:m$  верно включение  $\{x \in R^m \mid f_i(x) < f_i(x_0)\} \subset \text{int } S$ , где  $x_0$  – начальная точка. ( $\text{int } S$  – внутренность множества  $S$ ). Это, очевидно, выполняется для коэрцитивных функций  $f_i(\cdot)$ . Под коэрцитивной функцией  $\varphi(\cdot): R^m \rightarrow R$  понимают такую функцию, что для любых  $x, g \in R^m$  верно предельное равенство

$$\lim_{\alpha \rightarrow +\infty} \frac{\varphi(x + \alpha g)}{\alpha} = +\infty.$$

К коэрцитивным функциям относятся, например, сильно выпуклые функции [2,3].

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.

Шаг 1. Рассмотрим прямую  $y_1(\alpha) = z_k + \alpha e_1$ ,  $\alpha \in (-\infty, +\infty)$ , и найдем  $\alpha_1$  такое, что

$$f_1(y_1(\alpha_1)) = \min_{y_1(\alpha) \in S} f_1(y_1(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_1$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Шаг 2. Рассмотрим прямую  $y_2(\alpha) = z_k + \alpha e_2$ ,  $\alpha \in (-\infty, +\infty)$ , и найдем  $\alpha_2$  такое, что

$$f_2(y_2(\alpha_2)) = \min_{y_2(\alpha) \in S} f_2(y_2(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_2$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

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

$$f_m(y_m(\alpha_m)) = \min_{y_m(\alpha) \in S} f_m(y_m(\alpha)).$$

Такое  $\alpha_m$  будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Из всех  $f_1(y_1(\alpha_1))$ ,  $f_2(y_2(\alpha_2))$ , ...,  $f_m(y_m(\alpha_m))$  выбираем наименьшее число. Пусть это будет  $f_l(y_l(\alpha_l))$ ,  $l \in 1:m$ . Положим  $z_{k+1} = y_l(\alpha_l)$ . В итоге получим последовательность точек  $\{z_k\}$  из компактного множества  $S$ .

Также можно строить модифицированный метод покоординатного спуска с постоянным шагом  $\lambda > 0$ . Пусть найдена  $k$ -ая точка  $z_k \in \mathbb{R}^m$  оптимизационного процесса. Найдем точку  $z_{k+1}$ .

Шаг 1. Берем точку  $y_1(\lambda) = z_k \pm \lambda e_1 \in S$  и вычислим значение функции  $f_1(\cdot)$  в этой точке. Если для плюса или минуса  $f_1(y_1(\lambda)) < f_1(z_k)$ , то полагаем  $z_{k+1} = y_1(\lambda)$ . Если  $f_1(y_1(\lambda)) \geq f_1(z_k)$  или  $y_1(\lambda) \notin S$ , то переходим к шагу 2.

Шаг 2. Берем точку  $y_2(\lambda) = z_k \pm \lambda e_2 \in S$  и вычислим значение функции  $f_2(\cdot)$  в этой точке. Если для плюса или минуса  $f_2(y_2(\lambda)) < f_2(z_k)$ , то полагаем  $z_{k+1} = y_2(\lambda)$ . Если  $f_2(y_2(\lambda)) \geq f_2(z_k)$  или  $y_2(\lambda) \notin S$ , то переходим к шагу 3.

И так далее до  $m$ -ого шага.

Шаг  $m$ . Берем точку  $y_m(\lambda) = z_k \pm \lambda e_m \in S$  и вычислим значение функции  $f_m(\cdot)$  в этой точке. Если для плюса или минуса  $f_m(y_m(\lambda)) < f_m(z_k)$ , то полагаем  $z_{k+1} = y_m(\lambda)$ . Если  $f_m(y_m(\lambda)) \geq f_m(z_k)$  или  $y_m(\lambda) \notin S$ , то уменьшаем шаг в два раза, т.е. полагаем  $\lambda = \lambda/2$ , и переходим к шагу 1. Процесс повторяется до тех пор, пока не будет выполняться условие  $\lambda < \varepsilon$ , где  $\varepsilon$  – наперед заданное малое положительное число.

Описанные процессы дают последовательность  $\{z_k\}$ , которая в общем случае может не сходить к точке равновесия и не иметь предельные точки, являющиеся точками равновесия. Рассуждения, доказывающие это, следующие.

Дело в том, что для негладкой функции  $f(\cdot)$  метод покоординатного спуска может не сходиться к точке минимума [2]. Существуют соответствующие примеры на этот счет. Если нет в общем случае доказательства сходимости метода покоординатного спуска к точке минимума функции (есть контрпримеры), то и не может быть доказательства сходимости этого метода к точке равновесия для бескоалиционной игры  $m$  лиц. Мы можем построить оптимизационный процесс, который, очевидно, должен быть методом покоординатного спуска, и для которого каждая из функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , будет уменьшаться вдоль соответствующей этой функции координатной оси. Но куда будет стремиться построенная последовательность точек  $\{z_k\}$  без дополнительных предположений мы сказать не можем, так как градиенты, как функции точки, разрывны, а оценку величины изменения функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , при переходе от  $k$ -ого шага к  $k+1$ -ому не представляется возможным, о чем будет написано подробнее ниже.

Приведем пример [2] выпуклой недифференцируемой функции, для которой метод покоординатного спуска не сходится к точке минимума. Мы не будем описывать сам оптимизационный процесс, а запишем конечный результат.

Пример.  $X=(x_1, x_2)$ ,  $e_1=(1,0)$ ,  $e_2=(0,1)$ ,  $f_1(X)=2x_1+x_2$ ,  $f_2(X)=-x_1+x_2-3$ . Минимизируемая функция  $\varphi(x) = \max_{i=1,2} f_i(x)$ .

Начальная точка  $X_0=(0,0)$ . Нетрудно видеть, что спуска ни по одной из координатных направлений из точки  $X_0$  у функции  $\varphi(\cdot)$  нет. Но точка  $X_0$  не является точкой минимума, так как  $\varphi(X_0)=0$ , а в точке  $X_1=(-1/2; 1/2)$  значение функции  $\varphi(\cdot)$  меньше значения в точке  $X_0$ :  $\varphi(X_1)=-1/2$ ,  $\varphi(X_0)=0$ .

Мы докажем, что для гладкого случая, когда все функции  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , гладкие, все предельные точки описанного выше метода являются точками равновесия.

Теорема 1. Пусть все  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , непрерывно дифференцируемые функции по переменной  $x_i$  на компактном множестве  $S$ , для которого  $\{x \in R^m \mid f_i(x) < f_i(x_0)\} \subset S$  для любого  $i \in 1:m$  и некоторой начальной точке  $x_0$ . Пусть также, функции  $f_i(\cdot)$  – выпуклые каждая по своей переменной  $x_i$ . Тогда описанный метод покоординатного спуска дает последовательность  $\{z_k\}$ , любая предельная точка которой – точка равновесия.

Доказательство. Функции  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , ограничены в совокупности на множестве  $S$ . Покажем, что частные производные по  $x_i$  функции  $f_i(\cdot)$ , которую обозначим через  $f'_{i,x_i}(z_k) = (f'_i(z_k), e_i)$ , стремится к нулю при  $k \rightarrow \infty$ . Доказательство будем вести от противного. Пусть

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|f'_{i,x_i}(z_k)\| \neq 0 \quad (2)$$

для какого-то  $i$ . Имеет место разложение

$$f_i(z_k + \lambda e_i) = f_i(z_k) + (f'_i(z_k), \lambda e_i) + o_{ik}(\lambda),$$

где функции  $o_{ik}(\cdot)$  удовлетворяют условию:  $o_{ik}(\lambda)/\lambda \rightarrow 0$  при  $\lambda \rightarrow 0$  равномерно по  $k$ . Если бы выполнялось неравенство (2), то нашлось бы  $\lambda$ , для которого

$$(f'_i(z_k), \lambda e_i) < -a, a > 0. \quad (3)$$

Неравенство (3) означает, что вдоль направлений  $e_i$  или  $-e_i$  мы можем уменьшить значение функции  $f_i(\cdot)$ . Действительно,

$$(f'_i(z_k), \lambda e_i) + o_{ik}(\lambda) = \lambda ((f'_i(z_k), e_i) + o_{ik}(\lambda)/\lambda).$$

Поскольку  $o_{ik}(\lambda)/\lambda \rightarrow 0$  при  $\lambda \rightarrow 0$ , то для достаточно малых  $\lambda$  верно неравенство

$$(f'_i(z_k), e_i) + o_{ik}(\lambda)/\lambda < -a/2,$$

а поэтому для малых  $\lambda$

$$f_i(z_k + \lambda e_i) - f_i(z_k) < -\lambda a/2. \quad (4)$$

Вследствие равномерной бесконечной малости функций  $o_{ik}(\cdot)$  по  $i, k$ , что следует из непрерывной дифференцируемости функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , неравенство (4) верно для всех  $i, k$ . Но последнее означает, что на каждом шаге  $k$  мы уменьшаем значение очередной функций  $f_i(\cdot)$  как минимум на  $\lambda a/2$ . Поскольку все функции  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , ограничены в совокупности на  $S$ , то приходим к противоречию с ограниченностью. Поэтому неравенство (2) не выполняется, а значит верен предел

$$\lim_{k \rightarrow \infty} f'_{i,x_i}(z_k) = 0$$

для всех  $i \in 1:m$ . В произвольной предельной точке  $z^*$  последовательности  $\{z_k\}$  в силу непрерывной дифференцируемости функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , для всех  $i \in 1:m$  выполняется равенство

$$\lim_{k \rightarrow \infty} f'_{i,x_i}(z_k) = 0$$

По условию функция  $f_i(\cdot)$  – выпуклая по  $x_i$ , а поэтому необходимые условия являются и достаточными условиями минимума во внутренней точке множества  $S$ . Поэтому выполняются неравенства

$$f_j(z^*_1, z^*_2, \dots, z^*_j, \dots, z^*_m) \leq f_j(z^*_1, z^*_2, \dots, z^*_{j-1}, z_j, z^*_{j+1}, \dots, z^*_m)$$

для любого  $j \in 1:m$ , что означает по определению, что  $z^* = (z^*_1, z^*_2, \dots, z^*_j, \dots, z^*_m)$  – точка равновесия. Теорема доказана.

Замечание. Если предположение о включении в формулировке теоремы не выполняется, то последовательность  $\{z_k\}$  может стремиться к граничной точке множества  $S$ .

Иначе обстоит дело, когда функции  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , – недифференцируемые. В этом случае бесконечно малые функции  $o_k(\cdot)$  не являются равномерно малыми по  $k$ . Поэтому оценка (4) не будет выполняться, а, следовательно, теорема для негладкого случая неверна. Как находить точки равновесия в этом случае?

### Результаты исследования и их обсуждение

Воспользуемся идеями работы [6]. Будем считать, что  $f_i(\cdot)$  – липшицевые функции по совокупности аргументов. Построим функции

$$\varphi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x+y) dy,$$

где  $D$  – произвольное выпуклое компактное множество,  $0 \in \text{int } D$ ,  $\mu(D)$  – мера Лебега множества  $D$ ,  $i \in 1:m$ .

Проверим, что функция  $\varphi_i(\cdot)$  – выпуклая по переменной  $x_i$ . Возьмем две точки  $x_{i1}$  и  $x_{i2}$ . Запишем последовательность неравенств

$$\begin{aligned} & \varphi_i(x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, \alpha_1 x_{i1} + \alpha_2 x_{i2}, x_{i+1}, \dots, x_m) = \\ & \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x_1 + y_1, x_2 + y_2, \dots, x_{i-1} + y_{i-1}, \alpha_1 x_{i1} + \alpha_2 x_{i2} + y_i, x_{i+1} + y_{i+1}, \dots, x_m + y_m) dy \leq \\ & \frac{\alpha_1}{\mu(D)} \int_D f_i(x_1 + y_1, x_2 + y_2, \dots, x_{i-1} + y_{i-1}, x_{i1} + y_i, x_{i+1} + y_{i+1}, \dots, x_m + y_m) dy + \\ & \frac{\alpha_2}{\mu(D)} \int_D f_i(x_1 + y_1, x_2 + y_2, \dots, x_{i-1} + y_{i-1}, x_{i2} + y_i, x_{i+1} + y_{i+1}, \dots, x_m + y_m) dy = \\ & = \alpha_1 \varphi_i(x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, x_{i1}, x_{i+1}, \dots, x_m) + \alpha_2 \varphi_i(x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, x_{i2}, x_{i+1}, \dots, x_m), \end{aligned}$$

что означает выпуклость функции  $\varphi_i(\cdot)$  по переменной  $x_i$ .

Функция  $f_i(\cdot)$  почти всюду (ПВ) имеет производную по  $x_i$  на множестве  $S$ . В [6] доказано, что функция  $\varphi_i(\cdot)$  – непрерывно дифференцируемая. В нашем случае  $\tilde{f}_i(\cdot)$  – выпуклая по  $x_i$ , поэтому  $\varphi_i(\cdot)$  – выпуклая по  $x_i$ , непрерывно дифференцируемая функция, т.е.

$$\varphi'_{i,x_i}(x) = \frac{\partial \varphi_i(x)}{\partial x_i} = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \frac{\partial f_i(x+y)}{\partial x_i} dy$$

непрерывная функция по  $x$ . Таким образом,  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , – выпуклые, непрерывно дифференцируемые по  $x_i$  ( $i \in 1:m$ ), функции.

Покажем, что для любого  $i \in 1:m$  и некоторой начальной точки  $x_0$  множество  $\{x \in \mathbb{R}^m \mid \varphi_i(x) < f_i(x_0)\} \subset \text{int } S + (-D)$  при выполнении неравенства в условии теоремы.

Итак, по условию теоремы верно включение.  $\{x+y \in \mathbb{R}^m \mid f_i(x+y) < f_i(x_0)\} \subset S$  для любого  $i \in 1:m$ . Проинтегрируем по  $y \in D$  неравенство, стоящее в скобках. В итоге получим

$$\varphi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x+y) dy < \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x_0) dy = f_i(x_0).$$

Из  $x+y \in S$  для любого  $y \in D$ , и  $0 \in \text{int } D$  следует, что  $x \in S + (-D)$ . Нетрудно показать, что при условии коэрцитивности функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , функции  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , также коэрцитивны.

Мы приходим к выполнению условий доказанной выше теоремы. Следовательно, для функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , можно применить приведенный алгоритм поиска точки равновесия. Мы покажем, что точка равновесия функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , есть  $\varepsilon(D)$  точка равновесия функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Определение. Назовем  $\varepsilon(D)$  точкой равновесия функции  $\tilde{f}_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , 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.

$$f_i(v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_m) \leq \tilde{f}_i(v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_{i-1}, x_i, v^*_{i+1}, \dots, v^*_m) \quad \forall x_i \in S_i.$$

Применим описанный выше алгоритм для нахождения точки равновесия для функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ . Получим последовательность  $\{v_k\}$ . Так как условия доказанной выше теоремы выполняются, то любая предельная точка  $v^*$  этой последовательности является точкой равновесия функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,

$i \in 1:m$ . Докажем следующую лемму.

Лемма 1. Любая предельная точка  $v^*$  последовательности  $\{v_k\}$  является  $\epsilon(D)$  точкой равновесия функции  $f_i(\cdot)$  по переменной  $x_i$ ,  $i \in 1:m$ .

Доказательство. В точках равновесия  $v^*=(v^*_1, v^*_2, \dots, v^*_m)$  функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , с учетом всего сказанного выше верны равенства для  $i \in 1:m$

$$\varphi_{i,x_i}^i(v^*) = \frac{\partial \varphi_i(v^*)}{\partial x_i} = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \frac{\partial f_i(v^* + y)}{\partial x_i} dy = 0 \quad (5)$$

Интеграл в (5) с любой степенью точности  $\delta > 0$  можно представить в виде конечной суммы

$$\frac{1}{\mu(D)} \sum_{j=1}^N \frac{\partial f_i(v^* + y_j)}{\partial x_i} \mu(D_j), \quad (6)$$

где  $y_i \in D$ ,  $N=N(\delta)$ ,  $D_j$ - подобласти разбиения области  $D$ ,  $\mu(D_j)$  – их меры, причем

$$\sum_{j=1}^N \mu(D_j) = \mu(D).$$

Сумма (6) есть выпуклая оболочка величин  $\frac{\partial f_i(v^* + y_j)}{\partial x_i}$  с коэффициентами

$$\alpha_j = \frac{\mu(D_j)}{\mu(D)}, \quad \sum_{j=1}^N \alpha_j = 1, \quad \alpha_j \geq 0,$$

т.е. для всех  $i \in 1:m$

$$\frac{1}{\mu(D)} \sum_{j=1}^N \frac{\partial f_i(v^* + y_j)}{\partial x_i} \mu(D_j) = \sum_{j=1}^N \alpha_j \frac{\partial f_i(v^* + y_j)}{\partial x_i}. \quad (7)$$

Согласно равенству (5) сумма (7) может быть как угодно малой для больших  $N$  для всех  $i \in 1:m$ . Из полунепрерывности сверху субдифференциального отображения Кларка [5] для липшицевых функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , следует существование точки  $y_i=(y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{im}) \in D$ , для которой  $0 \in \partial_{x_i} f_i(v^* + y_i)$  для  $i \in 1:m$ , где  $\partial_{x_i} f_i(v^* + y_i)$  – субдифференциал функции  $f_i(\cdot)$  в точке  $v^* + y_i$  по переменной  $x_i$ . Поскольку  $f_i(\cdot)$  – выпуклая по  $x_i$ , то локальные точки минимума являются и глобальными точками минимума, а поэтому выполняется неравенство

$$f_i(v^*_1 + y_{i1}, v^*_2 + y_{i2}, \dots, v^*_m + y_{im}) \leq f_i(v^*_1 + y_{i1}, v^*_2 + y_{i2}, \dots, v^*_{i-1} + y_{i,i-1}, x_i, v^*_{i+1} + y_{i,i+1}, \dots, v^*_m + y_{im}) \quad \forall x_i \in S_i.$$

Последнее означает, что точка  $v^* + y_i$  является  $\epsilon(D)$  точкой равновесия функции  $f_i(\cdot)$  по переменной  $x_i$ . Лемма доказана.

Возникает вопрос: как найти точки равновесия с помощью функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ ? Сперва мы покажем, что субдифференциальное отображение  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  полунепрерывно сверху (ПН.СВ) по своим переменным. Дадим определение полунепрерывности сверху многозначного отображения (МО)  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  в точке [3, 5].

Определение. МО  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  называется ПН.СВ в точке  $y$ , если для любых последовательностей  $\{y_k\}$  и  $\{w_k\}$ ,  $w_k \in \partial_{x_i} f_i(y_k)$ , для которых  $y_k \rightarrow y$ ,  $w_k \rightarrow w$  при  $k \rightarrow \infty$ , следует включение  $w \in \partial_{x_i} f_i(y)$ .

Лемма 2. Субдифференциальное отображение  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  ПН.СВ в любой точке  $x_i \in \text{int } S_i$ . (Здесь  $\text{int } S_i$  – внутренность множества  $S_i$ .)

Доказательство. Верно неравенство

$$f_i(y_k + ze_i) - f_i(y_k) \geq (w_k, ze_i) \quad \forall z \in R, \quad (8)$$

где  $z \in R$ ,  $w_k \in \partial_{x_i} f_i(y_k)$ ,  $(w_k, ze_i)$  – скалярное произведение векторов  $w_k$  и  $ze_i$ ,  $e_i$  –  $i$ -ая координатная орта. Пусть  $y_k \rightarrow y$ ,  $w_k \rightarrow w$  при  $k \rightarrow \infty$ . Перейдем в неравенстве (8) к пределу по  $k$ . Из непрерывности функции  $f_i(\cdot)$  по всем переменным следует неравенство

$$f_i(y + ze_i) - f_i(y) \geq (w, ze_i) \quad \forall z \in R. \quad (9)$$

Если бы неравенство (9) не выполнялось, то для достаточно больших  $k$  неравенство (8) также не выполнялось бы, чего быть не может. Но из неравенства (9) следует, что  $w \in \partial_{x_i} f_i(y)$ , а это в

свою очередь по определению означает полунепрерывность сверху МО  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  в точке  $u$ . Итак, лемма доказана. Построим процесс поиска точки равновесия функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , с помощью функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Шаг 1. Применяем описанный выше алгоритм поиска точки равновесия функций  $\varphi_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Шаг 2. В процессе поиска уменьшаем диаметр множества  $D_k$ , по которому идет интегрирование, т.е.  $\text{diam}(D_k) = d(D_k) \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$ . Так если  $D_k$  – шары в  $R^m$  с центром в нуле и радиусом  $r_k$ , то

$r_k \rightarrow 0$  таким образом, чтобы  $r_k$  было больше  $\lambda_k$ , где  $\lambda_k$  – длина  $k$ -ого шага оптимизационного процесса, описанного выше. (Напомним, что согласно построенному оптимизационному процессу  $\lambda_k \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$ ). В итоге получаем последовательность точек  $\{u_k\}$ .

Теорема 2. Любая предельная точка описанной выше процедуры является точкой равновесия по Нэшу функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ .

Доказательство. По доказанному любая предельная точка получившейся последовательности точек на первом шаге 1 является  $\varepsilon(D)$  точкой равновесия функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ . В результате применения шагов 1 и 2 мы получим последовательность  $\{u_k\}$ . Тогда согласно леммам 1 и 2 любая предельная точка  $u^*$  последовательности  $\{u_k\}$  будет точкой равновесия функции  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , по координате  $x_i$ ,  $i \in 1:m$ . Действительно,  $0 \in \partial_{x_i} f_i(u^* + \gamma_i(D_k))$  для последовательностей множеств  $D_k$  и  $\gamma_i(D_k)$ , для которых  $\text{diam}(D_k) \rightarrow 0$  и  $\gamma_i(D_k) \rightarrow 0$  при  $k \rightarrow \infty$  для всех  $i$ . Из ПН.СВ отображения  $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$  (Лемма 2) следует включение  $0 \in \partial_{x_i} f_i(u^*)$ . Но последнее и означает, что  $u^*$  – точка равновесия всех функций  $f_i(\cdot)$ ,  $i \in 1:m$ , по координатам  $x_i$ ,  $i \in 1:m$ , одновременно, что и требовалось доказать.

## Обсуждение результатов исследования

В работе был применён метод нахождения точки равновесия как предельной точки последовательности, полученной в результате применения описанного выше численного метода, использующего градиенты (обобщенные градиенты) функции. Сам метод по этой причине в общем случае будет сходиться к точке равновесия не быстро, но его использование позволяет получить с минимальными промежуточными расчетами все возможные точки равновесия, если менять начальную точку. В дальнейшем будут проведены эксперименты на вычислительных машинах с целью получить множество всех точек равновесия. Интересны конфигурации этих множеств и время, за которое это можно сделать, а также поиск среди точек этих множеств Парето оптимальных решений.

В дальнейших статьях будет усовершенствован поиск точек равновесия по Дж. Нэшу с использованием матриц вторых смешанных производных (обобщенных матриц вторых смешанных производных) исходных функций. Такие методы будут сходиться намного быстрее описанного выше метода, но требуют на каждом шаге больше вычислений.

Существуют другие определения точек равновесия, например, точки равновесия по Бержу [4, 7], когда в бескоалиционной игре поведение игроков определяется максимальным (минимальным) выигрышем (проигрышем) каждого игрока при условии, что остальные игроки стараются помочь в достижении этой цели данному игроку. Нахождение точек равновесия по Бержу также представляет интерес.

## Выводы

1. Дано обоснование применения новых оптимизационных методов поиска точек равновесия по Дж. Нэшу для негладкого случая.
2. Построен метод поиска точек равновесия по Жд. Нэшу с использованием усредненного интеграла Стеклова.
3. Доказано, что все предельные точки построенного оптимизационного процесса являются точками равновесия по Дж. Нэшу.

**Литература (references)**

1. Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова – М.: Медицина. – 1981. – 576 с. [*Homeostaz* /Pod red. P.D. Gorizontova. Homeostasis / Ed. P.D. Gorizontova. – М.: Medicine. – 1981. – 576 p. (in Russian)]
2. 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)]
3. 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)]
4. 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., Belskich Yu.A. *Tavrisheskij vestnik informatiki i matematiki*. Tavrisheskiy Bulletin of informatics and mathematics. – 2018. – V.38, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
5. 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)]
6. 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.  *$C^2(D)$  integralnaya aproksimaciya negladkich funkcij, sohranyauchaya  $\varepsilon(D)$  tozki localnih ekstremumov*.  $C^2(D)$  integral approximations of nonsmooth functions preserving  $\varepsilon(D)$  points of local extremums. – Ural Branch of RAN. Additional Issue. Ecaterinburg: Institute of Mathematics and Mechanics of Ural Branch of RAN. – 2010. – V.16, N5. – P. 159-169. (in Russian)]
7. Berge C. *Theory generule des jeux a n personnes*. – Paris: Gauthier Villar, 1957. – 114 с.
8. Nash J.F. Equilibrium points in n-person games // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1950. – V.36.– P. 48-49.
9. Nash J.F. The bargaining problem // *Econometrics*. – 1950. – V.18. – P. 155-162.
10. Nash J.F. Non-cooperative games // *Annals of Mathematics*. – 1951. – V.54. – P. 286-295.
11. 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

## ОБЗОРЫ

УДК 616-092.19

**СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА**

© Колесникова Л.Р.

*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск,  
ул. Красного Восстания, 1*

*Резюме*

**Цель.** Анализ литературных источников в которых обсуждаются вопросы ответной реакции организма на любое неблагоприятное воздействие в результате которого проявляется многоуровневая реакция, обуславливающая развитие стресса, и как следствие, адаптацию.

**Методика.** Основным направлением изучения поставленной цели явилось сбор, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы по теме изменения жизнедеятельности органов и систем в условиях стресса.

**Результаты.** Стрессорная реакция организма представляет собой процессы, происходящие на клеточном, тканевом и системном уровнях. Механизм изменений иммунореактивности при стрессе связан с активацией медиаторов стресс системы – кортикорилизинг гормон, аденокортикотропный гормон, глюкокортикоидов и катехоламинов. При умеренном увеличении секреции медиаторов мобилизуется система крови и активизируется иммунный ответ. При повышенной секреции этих медиаторов происходит угнетение иммунореактивности. При изучении ответа на стресс отмечают реакцию количественных и качественных изменений состава клеток крови, которые могут выявить компенсаторные механизмы адаптации организма к стрессу.

**Заключение.** Стресс вызывает такую перестройку метаболизма и физиологических функций, которая повышает устойчивость организма к острой гибели. Таким образом, физиологический смысл стресс–реакции заключается в экстренной мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и создании положительного фона для осуществления реакций, направленных на поддержание гомеостаза в экстремальных ситуациях.

*Ключевые слова:* стресс, перекисное окисление липидов, иммунная система, сосуды

## STRESS-INDUCED CHANGES IN THE LIFE OF THE BODY

Kolesnikova L.R.

*Irkutsk State Medical University, 1, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., Russia*

*Abstract*

**Objective.** Analysis of literature sources in which the questions of the organism's response to any adverse effect are discussed, as a result of which a multilevel reaction that causes the development of stress and, as a consequence, adaptation, is manifested.

**Methods.** The main direction of the study was collection and analysis of domestic and foreign literature on the subject of changes in vital functions of organs and systems under stress.

**Results.** Stressful reaction of the organism is a process that takes place at the cellular, tissue and systemic levels. The mechanism of changes in immunoreactivity in stress is associated with the activation of the mediators of the stress system – corticorilizing hormone, adrenocorticotropic hormone, glucocorticoids and catecholamines. With a moderate increase in the secretion of mediators, the blood system is mobilized and the immune response is activated. With increased secretion of these mediators, inhibition of immunoreactivity occurs. When studying the response to stress, the reaction of quantitative and qualitative changes in the composition of blood cells is noted, which can reveal compensatory mechanisms of adaptation of the organism to stress.

**Conclusion.** Stress causes such a restructuring of metabolism and physiological functions, which increases the body's resistance to acute death. Thus, the physiological meaning of the stress reaction is the



urgent mobilization of the energy and structural resources of the body and the creation of a positive background for the implementation of reactions aimed at maintaining homeostasis in extreme situations.

*Keywords:* stress, lipid peroxidation, immune system, blood vessels

## **Введение**

Вначале прошлого столетия впервые появились работы Г. Селье в которых рассматривалась ответная реакция организма на неспецифический раздражитель и характеризовалась как общий адаптационный синдром. В дальнейшем Г. Селье начал систематически использовать термин «стресс» для общего адаптационного напряжения.

Реакция организма на стрессорное воздействие представляет собой процессы, происходящих на клеточном, тканевом и системном уровнях [17, 24]. В своем развитии стрессорные реакции проходят 3 стадии: тревоги, резистентности, истощения [10]. Стадия тревоги возникает в ответ на непосредственное действие стрессора, повышается функциональная деятельность органов и клеток, которые отвечают за жизнеобеспечивающий резерв организма. Г. Селье различал две фазы стадии тревоги: фазу шока и фазу контршока. В фазу шока наблюдаются гипотензия, гипотония мышц, расстройство проницаемости сосудистых и капиллярных мембран, экссудация, гемоконцентрация, общий катаболизм, язвы в ЖКТ, лейкоцитоз, переходящий в лейкопению (эозинопению). В фазу контршока начинают развиваться защитные механизмы: повышается секреторная активность коркового и мозгового слоя надпочечников, увеличивается секреция адреналина, АКТГ, глюкокортикостероидов. Отмечается инволюция тимико-лимфатической системы. Если действие стрессора было сильным или продолжает действовать дальше, то наступает вторая стадия – это повышение резистентности. Обычно через 48 ч. после воздействия наблюдаются гипертрофия надпочечников, возрастание количества базофильных клеток аденогипофиза, гиперемия щитовидной железы, эозинофилия. Повышается резистентность не только к данному стрессору, но и к другим. Стресс, дошедший до стадии резистентности, Селье истолковывал как общий адаптационный синдром. Далее происходит восстановление морфологии и функции органов и тканей до нормы. Если стрессорный фактор носит разрушающую силу, то резистентность организма снижается и наступает третья стадия – истощения, которая завершается смертельным исходом. Но организм в результате самосохранения имеет четкую адаптационную направленность. В основе лежит активация синтеза глюкокортикоидов и катехоламинов, которые способствуют мобилизации функций органов и систем, ответственных за адаптацию.

## **Реакция органов и тканей**

Повреждающий эффект находится в связи с чрезмерным усилением другого адаптивного эффекта – липотропного, который через катехоламины, протеинкиназы усиливает активность фосфолипаз и увеличивает интенсивность свободнорадикального окисления липидов [7]. В иммунной системе изменения на стадии адаптации заключаются в поддержании антигенного гомеостаза внутренней среды организма за счет лимфоидных клеток, лимфоцитов, цитокинов. Практически все клетки при определенных условиях, осуществляющие представление антигена, способны к продукции интерлейкина. Сосудистая система является своеобразным индикатором любого патологического процесса, определяя состояния регуляторных и адаптивных механизмов, особенности соединительнотканного матрикса [12].

Соединительная ткань представляет собой комплекс клеток, волокон и основного вещества, их объединяет общность происхождения и выполняемые функции. Соединительной тканью представлен практически весь организм. Коллагеновые и эластические волокна представляют волокнистые структуры соединительной ткани. Преобладающими клеточными элементами являются клетки фибробластического ряда [19]. Функция фибробластов – образование коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов. Фиброциты поддерживают межклеточное вещество, фиброкласты разрушают межклеточное вещество в условиях ремоделирования каркаса волокон. Источником фибробластов являются малофифференцированные клетки соединительной ткани мезенхимного происхождения и костномозговые предшественники [13, 35, 36, 22]. При действии цитокинов и хемокинов, а также при развитии воспаления и фиброза увеличивается количество фибробластов, которые активно выходят из кровеносного русла и участвуют в ремоделировании и репарации соединительной ткани [15, 20].

Иммобилизация животных приводит к развитию общего стресса, в основе которого лежит активация стресс-реализующих систем (кортикотрилизинг-факторы, адренкортикотропный гормон, глюкокортикоиды и катехоламины). Катехоламины и глюкокортикостероиды являются мощными вазоконстрикторами. При их длительном и избыточном поступлении в кровь

отмечается сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление, которое приводит к нарушению гемодинамики органов и тканей [5]. В состоянии острого иммобилизационного стресса ряд авторов отмечают изменения в сторону увеличения средней линейной систолической и диастолической скоростей кровотока [39]. При экстремальных состояниях наблюдаются гемореологические сдвиги, которые от продолжительности воздействия приобретают определенную степень тяжести. Изменение гемореологических свойств крови приводит к расстройству гемодинамики и микроциркуляции [4]. Действие стресса является важным фактором развития ремоделирования сосудов через эндотелиальную дисфункцию [6]

Стрессорное воздействие способствует выделению гормонов: катехоламины, глюкокортикоиды и др., которые приводят к реализации активации липазы, фосфолипазы и увеличению свободнорадикального окисления липидов. При действии стрессовых факторов стереотипная реакция организма проявляется интенсификацией процессов свободно-радикального окисления, реализующегося по механизму ПОЛ [21, 25, 33, 34, 37].

### **Система ПОЛ и АОЗ**

При проведении эксперимента А. В. Дерюгин приходит к выводу, что фазное изменение эритроцитов сопряжено с действием стресс-реализующих компонентов, при этом повышается концентрация МДА и глутатиона, что является предположением о том, что концентрация МДА в эритроцитах определяется повышением содержания адреналина в периферической крови. Снижением концентрации МДА может быть обусловлено действием концентрации кортикостероидов, появляющихся в ходе развития стресс-реакции. Кортикостероиды активируют компенсаторно-приспособительные реакции в эритроцитах, тем самым повышая содержание глутатиона. Глутатион и глутатион-зависимые ферменты способствуют адаптации к окислительному стрессу [3].

Известно, что при различных видах стрессорного воздействия на организм (иммобилизационный, болевой, холодовой, акустический) в организме происходят патологические изменения за счет свободнорадикального окисления биомолекул [26, 27]. Исходя из вышеизложенного, в первую очередь изменению подвергаются белки плазматических мембран, которые приводят к деполимеризации мембран и лизису клетки [8, 14]. Стрессорные воздействия приводят к развитию в организме общего адаптационного синдрома, ведущая роль в котором отводится вегетативной нервной системе. Адреналин и норадреналин являются нейромедиаторами симпатического отдела вегетативной нервной системы и при стрессорном воздействии на организм принимают активное участие в изменениях системы ПОЛ [16, 28, 29].

При холодном воздействии на крыс наблюдалось напряжение и истощение АОС, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня церулоплазмينا в крови экспериментальных животных, а также снижение содержания витамина Е и уменьшение показателей активности каталазы и СОД, по сравнению с аналогичными показателями в интактной группе [9]. При изучении ответа на стресс отмечают реакцию количественных и качественных изменений состава клеток крови, которые могут выявить компенсаторные механизмы адаптации организма к стрессу. Так иммобилизация вызывала нарушение окислительно-восстановительного равновесия крови. Измерение уровня МДА, характеризующего ПОЛ мембран эритроцитов показало увеличение его на 7%, по сравнению с контролем через один час иммобилизации. Активность СОД и каталазы возрастали на 13,4% и 9,7% соответственно [9]. На модели эмоционально-болевого стресса показано, что свободнорадикальное окисление липидов (гидроперекиси фосфолипидов, шиффовы основания) увеличивается в 2-3 раза в зависимости от длительности стресса.

Снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов в плазме крови за счет повышения активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, глутатионредуктазы отмечается при кратковременном иммобилизационном стрессе. Повышение активности антиоксидантной системы в ответ на интенсификацию процессов свободно-радикального окисления за счет истощения ресурсов антиоксидантных ферментных систем приводит к ее угнетению [30, 31]. По-видимому, недостаточность антиоксидантной защиты характерна не для самого стресса, а для позднего и более тяжелого явления повреждения тканей [18, 33, 34, 38]. При очень длительной или интенсивной стресс-реакции данная функция приводит к повреждению мембран и трансформируется из адаптивного эффекта в повреждающий. В ходе стрессорного воздействия на организм как животных, так и человека в системе ПОЛ происходят изменения, связанные с повышением данных продуктов, а также их понижением. Подобные изменения наблюдаются в системе антиоксидантной защиты, которая подавляет активность ПОЛ [2, 16], и за счет истощения ресурсов антиоксидантных ферментных систем приводит к угнетению системы АОЗ. Данная функция характерна не для самого стресса, а для позднего и более тяжелого

явления повреждения ткани. В результате накопления продуктов ПОЛ разрушаются мембраны клеток и нарушается проницаемость сосудов [11, 13, 23, 38].

### **Иммунореактивность организма**

Угнетение функции иммунной системы при стрессе связывают с подавлением активности Т-системы, изменением количества рециркулирующих Т-клеток по отношению к В-клеткам и макрофагам [32].

Механизм изменений иммунореактивности при стрессе связан с активацией медиаторов стресс системы – кортикорилизинг гормон, адренкортикотропный гормон, глюкокортикоидов и катехоламинов. При умеренном увеличении секреции медиаторов мобилизуется система крови и активизируется иммунный ответ. При повышенной секреции этих медиаторов происходит угнетение иммунореактивности. Иммунодепрессия при стрессе связана с увеличением концентрации глюкокортикоидных гормонов в сыворотке крови, перераспределением эритроцитов, активацией Т-супрессоров. Стимуляция иммунитета в виде мобилизации лимфоцитов, взаимодействие с гемопоэтическими стволовыми клетками костного мозга является приспособительной реакцией, в результате которой возникает период восстановления, или при длительном воздействии стрессора развивается состояние вторичной иммунологической недостаточности.

Выделяют 3 типа стрессоров: острые стрессовые факторы, краткосрочные стрессоры и долгосрочные стрессоры. Иммунный ответ зависит от продолжительности воздействия стрессора. При остром стрессе отмечается увеличение числа циркулирующих супрессоров/цитотоксических Т-клеток, но долгосрочные стрессовые факторы снижают их число.

Острый стресс может повысить иммунную функцию адапционного ответа, но хронический стресс подавляет иммунную реакцию, в результате истощения ресурсов организма. Выделение адаптивных «стрессорных» гормонов – катехоламинов, вазопрессина и др. приводит к увеличению вхождения в клетку кальция, мобилизации и уменьшению резерва гликогена и к реализации липидной триады. Липидная триада представляет собой активацию липазы, фосфолипазы, и увеличение свободнорадикального окисления липидов. В результате липотропного эффекта стресс-реакции возникает модификация липидного бислоя мембран, снижается вязкость и повышается текучесть мембраны.

Совокупное действие гормонов стресса на иммунную систему может обусловить достаточно выраженный вторичный иммунодефицит, особенно, на фоне затяжного стресса. Г. Селье предполагал, что хронический стресс надо расценивать как онкологический фактор риска. Катехоламины способствуют продукции эритропоэтина, а через него – активации эритропоэза. Эритропоэз и тромбоцитобразование усиливаются также под влиянием глюкокортикоидов и секретируемых у некоторых индивидов в процессе стресса андрогенов. Ряд стрессоров очень сильно стимулирует вазопрессиногенез. Вазопрессин в высоких концентрациях усиливает продукцию и тромбогенные функции тромбоцитов, так как при этом происходит торможение синтеза активаторов плазминогена и выработки факторов свертывания в печени, в чем участвуют глюкокортикоиды. В результате стресс приводит к повышению свертываемости и тромбогенного потенциала крови, эритропоэза и тромбоцитопоэза [10]. В состоянии острого иммобилизационного стресса отмечаются изменения гипофиза, надпочечников, щитовидной железы. Проведенные исследования [1] подтверждают, что состояние длительного стресса приводит к таким же изменениям. В центральной нервной системе и в висцеральных органах обнаружены нарушения всех компонентов микроциркуляции, которые возникли при однократной иммобилизации и прогрессируют в ходе долгого воздействия. В сердце и легких отмечаются нарушения внутрисосудистого компонента микроциркуляции, которые морфологически проявляются в виде сладжирования и сепарации крови, а также лейкостазов в сосудах стенки желудка. Выявляется изменение тонуса сосудов и кровенаполнение органов, отмечаются явления ишемии во многих органах, что является нарушением сосудистого компонента микроциркуляции, увеличение проницаемости сосудов и целостности микрососудов. Данные проявления наиболее выражены у животных в состоянии длительного стресса, а в ряде органов (сердце, легкие, печень, почки, желудок) микроциркуляторные нарушения приводят к развитию дистрофических и некротических изменений. В крови проявляется сепарация на плазму, и форменные элементы характеризуют сладж-феномен, связанный с повышенной адгезией, агглютинацией и агрегацией. Повреждение эндотелия сосудов и обнажение субэндотелиальных слоев запускает реакцию тромбоцитов, свертывание крови и вызывает спазм сосудов. В эндокринных железах отмечаются изменения локального кровотока, и проявляется это, как функциональная гиперемия. Это свидетельствует о значительной активации основных стресс-реализующих систем.

## Заключение

Стресс вызывает значительную перестройку метаболизма и физиологических функций, которая повышает устойчивость организма к острой гибели. Таким образом, физиологический смысл стресс-реакции заключается в экстренной мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и создании положительного фона для осуществления реакций, направленных на поддержание гомеостаза в экстремальных ситуациях.

## Литература (references)

1. Бугаева И.О., Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Куртукова М.О. Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона частотой молекулярного спектра оксида азота  $150 \pm 0,75$  ГГц на морфофункциональные нарушения микроциркуляции у белых крыс в состоянии острого и длительного стресса. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – №4. – С. 511-516. [Bugaeva I.O., Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kurtukova M.O. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*, Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2009. – V.5. – N4. – P. 511-516. (in Russian)]
2. Гончарова Н.Д., Шмалий А.В., Маренин В.Ю., Смелкова С.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.144. – №11. – С. 574-577. [Goncharova N.D., Shmaliy A.V., Marenin V.Yu., Smelkova S.A. *Byulleten' ehkspierimental'noj biologii i mediciny*, Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – V.144. – N11. – P. 574-577. (in Russian)]
3. Дерюгин А. В., Мартусевич А. А., Веселова Т. А. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресса-реакции организма // Известия Уфимского научного центра Российской академии наук. – 2015. – №3. – С. 58-63. [Deryugin V.A., Martusevich A.A., Veselova T.A. *Izvestiya ufimskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*, Izvestiya Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – N3. – P. 58-63. (in Russian)]
4. Дигурова И.И., Ноздрачев А.Д., Гагарин В.В. и др. Оценка микроциркуляторных и гемореологических изменений при воздействии некоторых экстремальных факторов // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. – 2007. – Сер.3, Вып.3. – С. 65-73. [Digurova I.I., Nozdrachev A.D., Gagarin V.V. i dr. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of St.-Petersburg State University. – 2007. – Ser.3, Iss..3. – P. 65-73. (in Russian)]
5. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.151. – №3. – С. 259-262. [Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kyriazi T.S. *Byulleten' ehkspierimental'noj biologii i mediciny*, Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – V.151. – N3. – P. 259-262. (in Russian)]
6. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанов О.В., Великанова Т.С. Антистрессорные эффект волн терагерцового диапазона на частотах атмосферного кислорода на изменение показателей линейной скорости кровотока в эксперименте // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С.82–87. [Kirichuk V.F., Antipova O.N., Velikanov O.V., Velikanova T.S. *Fundamental'nye issledovaniya*. Fundamental research. – 2013. – N5. – P. 82-87. (in Russian)]
7. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16. – №4. – С. 16–29. [Kolesnikova L.I., Darenская M.A., Kolesnikov S.I. *Byulleten' sibirskoj medicini*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – V.16. – N4. – P. 16-29. (in Russian)]
8. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В. и др. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №6. – С. 29-31. [Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Dolgih V.V. i dr. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2012. – N6. – P. 29-31. (in Russian)]
9. Новожилов А.В., Тавровская Т.В., Иванов В.А., Морозов В.И. Гематологические показатели и окислительно-восстановительный баланс крыс в динамике иммобилизации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155. – № 4. – С. 439-442. [Novozhilov A.V., Tavrovskaya T.V., Ivanov V.A., Morozov V.I. *Byulleten' ehkspierimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – V.155. – N4. – P.439-442. (in Russian)]
10. Патофизиология. Основные понятия: учебное пособие / Под ред А.В. Ефремова. – 2010. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 256 с. [Patofiziologiya. Osnovnye ponyatiya: uchebnoe posobie. Pathophysiology. Basic concepts: textbook / ed. A.V. Efremov. – Moscow: GEHOTAR-Media, 256 p. (in Russian)]

11. Симоненко А.П., Федоров В.Д. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии // Вестник российской академии медицинских наук. – 2008. – №5. – С. 7–14. [Simonenko A.P., Fedorov V.D. *Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2008. – N5. – P. 7-14. (in Russian)]
12. Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г. и др. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под ред. С.И. Колесникова. – Иркутск: РИО НЦ РБХ ВСИЦ СО РАМН, 2009. – 256 с. [Shashkova O.N., Kolesnikov S.I., Izatulin V.G. i dr. *Stress i otravlenie prizhigayushchimi yadami*. Stress and poisoning cauterizing poisons / ed. S.I. Kolesnikov. – Irkutsk: RIO NTS RIRS East Siberian scientific center SB RAMS. – 256 p. (in Russian)]
13. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Кая О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани// Сибирский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 8-13. [Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2012. – N3. – P. 8-13. (in Russian)]
14. Щербак Д.Л., Мещанинов В.Л., Жарков С.В. Влияние олигопептида на изменение интенсивности перекисного окисления пептидов и антиокислительной активности при иммобилизационном стресс-воздействии в периферической крови крыс разного возраста// Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №5. – С. 110–115. [Shcherbakova D.L., Meshchaninov V.L., Zharkov S.V. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. Bulletin of the Ural Medical Medical Science. – 2014. – N5. – P. 110-115. (in Russian)]
15. Choi Y.H., Burdick M.D., Strieter R.M. Human circulating fibrocytes have the capacity to differentiate osteoblasts and chondrocytes // *International Journal Biochemistry Cell Biology*. – 2010. – V.42. – P. 662–671.
16. Dilwar Hussain. Stress, immunity, and health: research findings and implications // *International journal of psychological rehabilitation*. – 2010. – V.15, N1 – P. 94–100.
17. Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Rychkova L.V. et al. Evaluation of lipid peroxidation parameters in small nationality – tofalars, living in Siberia // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – V.112. – P. 162-163.
18. Firdaus S. Dhabhar Enhancing versus Suppressive effects of stress on immune function: implication for immune protection versus immunopathology // *Allergy, asthma and clinical immunology*. – 2008. – V.4. – N1 – P. 2-11.
19. Flavell S.J., Hou T.Z., Lax S. et al. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation // *British Journal of pharmacology*. – 2008. – V. 153. – P. 241-246.
20. Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P. et al. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma // *The Journal of biological chemistry*. – 2007. – V.282. – P. 22910-22920.
21. Huiyong Yin, Libin Xr. Free radical lipid peroxidation: Mechanism and analysis // *Chemical reviews*. – 2011. – V111, N10. – P. 5944-5972.
22. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. Fibrocytes: Bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2010. – P. 535-542.
23. Koolhaas J.M., Korte S.M., S.A. De Boer. Coping styles in animals: current status in behavior and stress physiology // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2011. – V 23. – P. 925-932
24. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Features of compensatory–adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnos // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2016. – V.52, N6. – P. 440-445.
25. Kolesnikova L. I., Rychkova L. V., Kolesnikova L. R. et al. Coupling of Lipoperoxidation Reactions with Changes in Arterial Blood Pressure in Hypertensive ISIAH Rats under Conditions of Chronic Stress. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – V. 164, N6.– P. 712-715.
26. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Korytov L.I. et al. Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under condition of immobilization stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – V.164 (2). – P. 132-135.
27. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Romanova E.D. et al. Effect of preparation based on *trametes pubescens* xylotroph fungi on lipid peroxidation in the blood of experimental animals under conditions of dark stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – V. 162, N6. – P. 762-764.
28. Kolesnikova L.I., Semyonova N.V., Grebenkina L.A. et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – V.157, N6 – P. 715-717.
29. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A. et al. The intensity of oxidative stress in caucasians and mongoloids women with diabetes mellitus type // *Diabetes Technology and Therapeutics*. – 2016. – V.18 (S1). – P. 127-128.
30. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Semenova N.V. et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2018. – V. 51, N2. – P. 107-111.

31. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of to falariaian population living under extreme environmental conditions // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2014.– V.50, N15. – P. 392-398.
32. Kirkham P. Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response. // Biochemical Society Transactions. – 2007. – V.035. – P. 284-287.
33. Marmoll F., Sanches J., Lopes D. et al. Role of oxidative stress and adenosine nucleotides in the liver of aging rats // Physiological Research. – 2010. – V.59(4). – P. 553-560.
34. Morita M., Ishida N., Uchiama K. et al. Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation // Free radical research. – 2010. – N16. – P. 758-765.
35. Mehrad B., Burdick M.D., Zisman D.A. et al. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – V.353. – P. 104–108.
36. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.– 2009. – V.179. – P. 88–94.
37. Negre-Salvayre A., Aude N., Ayala et al. Pathological aspects of lipid peroxidation // Free Radical Research.– 2010. – V.48. – N110. – P. 2747-2753.
38. Sahiner U.M., Cansin Sackesen. Oxidative stress and antioxidand defense // World Allergy Organ Journal. – 2012. – V.5, N1, P. 9–19.
39. Veshapidze N., Chigogidze T., Managadze L. et al. Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchectomy // Georgian Medical News. – 2007. – V.12. – P. 11-14.

### **Информация об авторе**

*Колесникова Лариса Романовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24+613.81

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ НАЛИЧИИ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ**© Иванова М.А.<sup>2</sup>, Пунин А.А.<sup>1</sup>, Ваулин С.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

**Цель.** Целью исследования явилась оценка потенциального влияния синдрома алкогольной зависимости на корректность распределения больных хронической обструктивной болезнью легких по фенотипическим группам.

**Методика.** Обследовано 110 мужчин с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких в возрасте от 40 до 88 лет. Согласно имеющимся рекомендациям выполнены: спирометрия с оценкой стандартных показателей и тестом на обратимость обструкции с применением 400 мкг салбутамола; оценка влияния болезни на повседневную жизнь (САТ-тест), уровня одышки по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета, теста с шестиминутной ходьбой. Распределение пациентов по стадиям САЗ проведено на основании критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по наркологии (2008). Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17.

**Результаты.** В группе зависимых от алкоголя количество больных с ХОБЛ – фенотип А – в 2,4 раза превышало таковое в группе лиц, не подверженных алкоголизму. Больные ХОБЛ с ограничением вентиляции легкой и среднетяжелой степени составили большинство исследуемой выборки. Высокий процент лиц с алкогольной зависимостью в этой совокупности соответствовал тенденции к преимущественному распределению пациентов в группу А. Этот результат связан с более позитивной субъективной оценкой симптомов заболевания лицами, подверженными алкоголизации, полученной при заполнении опросников. Разнонаправленность объективных и анкетных данных позволила выявить недооценку тяжести соматического статуса у зависимых от алкоголя с полисимптомным легким и среднетяжелым течением бронхиальной обструкции.

**Заключение.** Сделаны выводы о снижении объективности распределения пациентов, подверженных алкоголизму, по стратам А, В, С, D (GOLD 2014) вследствие недооценки пациентом выраженности одышки и влияния болезни на повседневную жизнь. Тест с шестиминутной ходьбой позволил объективизировать тяжесть состояния пациента для определения дальнейшего плана терапии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, синдром алкогольной зависимости, ABCD – классификация

**ASPECTS OF COMBINED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – ASSESSMENT TOOL APPLICATION BY PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME**Ivanova M.A.<sup>2</sup>, Punin A.A.<sup>1</sup>, Vaulin S.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Clinical Hospital N1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** The purpose of the investigation was to clear up the potential impact of alcohol dependence syndrome on the correct application of the combined obstructive pulmonary disease.

**Methods.** One hundred and ten men with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease at the age from 40 to 88 years were examined. According to the available guidelines, spirometry with the

assessment of standard data and the test for the reversibility of obstruction with the use of 400 mg of salbutamol; assessment of the impact of the disease on everyday life (CAT-test), the level of dyspnea by the modified questionnaire of the British medical research Council, the six-minute walk test were performed. The distribution of patients by stages of alcohol dependence syndrome was carried out on the basis of the criteria set out in the National recommendations in Narcology (2008). Statistical processing was performed using the licensed program SPSS 17.

**Results.** The number of patients of group A among alcohol-dependent patients was by 2,4 times higher than that in the group of persons not exposed to alcoholism. Patients with COPD with mild and moderate degree limited ventilation formed the majority of the sampling frame. A high percentage of individuals with alcohol dependence in this population was consistent with the trend toward preferential distribution of patients in group A. This result is associated with a more positive subjective evaluation of symptoms by persons exposed to alcohol abuse obtained in the questionnaires. The divergence between the objective and questionnaire data allowed to reveal the underestimation of the severity of the somatic status of alcohol-dependent persons with light and moderate degree of bronchial obstruction.

**Conclusions.** Therefore, a decrease in the objectivity of the distribution of patients exposed to alcoholism in strata A, B, C, D (GOLD 2014) due to underestimation of the severity of shortness of breath and the impact of the disease on everyday life was revealed. The six-minute walking test made it possible to objectify the severity of the patient's condition to determine the further treatment plan.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence syndrome, ABCD – assessment tool

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из актуальных проблем медицины XXI в. С целью индивидуализации терапевтического подхода в рамках Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (GOLD 2011) принята более детальная классификация, позволяющая учесть объективные спирометрические параметры, субъективное восприятие пациентом тяжести своего состояния, ограничение физической активности, обусловленное респираторным дискомфортом, и частоту предшествующих обострений [3], однако не предусматривает оценки отношения пациента к алкоголю. В то же время известно, что прием спиртных напитков оказывает существенное влияние на способность человека критично оценивать происходящие события, а так же состояние собственного здоровья. Можно предположить, что результаты анкетирования пациентов при наличии у них синдрома алкогольной зависимости (САЗ) способны исказить истинное распределение больных внутри групп, что потенциально может отразиться на принятии решения по объему проводимой терапии. В связи с малой изученностью данной проблемы открытым остается вопрос о целесообразности оценки алкогольного статуса больных ХОБЛ как критерия, способного повлиять на стратификацию больных с помощью предложенных критериев GOLD.

Цель исследования – оценка потенциального влияния синдрома алкогольной зависимости на корректность распределения больных ХОБЛ по фенотипическим группам.

## Методика

В ходе выполнения работы было обследовано 110 мужчин с диагнозом ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет, обратившихся за медицинской помощью в Смоленскую центральную районную больницу. Пациенты предъявляли классические жалобы на кашель, одышку и отделение мокроты. Диагностический поиск проведен согласно существующим стандартам оказания медицинской помощи больным ХОБЛ [3], что позволило исключить другие бронхо-легочные заболевания со схожей клинической симптоматикой. Из исследования исключались лица с декомпенсацией соматической патологии, в том числе связанной с наличием синдрома алкогольной зависимости (САЗ).

Спирометрия выполнена на спирографе MicroSpiro I с оценкой стандартных показателей функции внешнего дыхания. Обратимость бронхиальной обструкции оценивалась по динамике объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV<sub>1</sub>, %) в ответ на 400мгк сальбутамола [3]. В зависимости от постбронходилатационных показателей (FEV<sub>1</sub>, %) больные распределены в группы согласно степени тяжести бронхиальной обструкции. Дополнительная оценка количества баллов по шкале оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь – САТ-тест (САТ), объективизация одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) позволила стратифицировать



пациентов на фенотипы А, С – предполагающие малосимптомное течение ХОБЛ при FEV1>49% и FEV1<50% соответственно, и группы В, D – включающие полисиндромные варианты течения бронхиальной обструкции при FEV1>49% и FEV1<50% соответственно [3]. Для трех пациентов со снижением FEV1, соответствующем II степени бронхиальной обструкции, имеются документированные сведения о наличии обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес., количество которых составило два и более. В связи с этим больные стратифицированы в страту D. Для остальных 107 пациентов использовались параметры FEV1, %, результаты САТ-теста и mMRC. Толерантность к физической нагрузке изучена по итогам выполнения теста с шестиминутной ходьбой (6MWT) [8].

Распределение пациентов по стадиям САЗ проведено на основании критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по наркологии (2008) [4]. О признаках САЗ свидетельствовало наличие как минимум трех из ниже перечисленных критериев за определенное время в прошедшем году: сильная потребность или необходимость принимать алкоголь; нарушение способности контролировать прием спиртного – начало употребления, окончание, дозировку; синдром отмены алкоголя, при котором прием психически активного вещества прекращается или уменьшается; признаки изменения толерантности – увеличение дозы вещества, необходимой для достижения эффекта, ранее производимого более низкими дозами, либо ее снижение; прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления алкоголя; увеличение времени, необходимого для приобретения и приема вещества или восстановления после его действия; продолжение употребления спиртного, несмотря на очевидные вредные последствия.

Стратификация по стадиям САЗ проведена с использованием международной классификации болезней (рубрика F1), описывающей 3 стадии алкогольной зависимости: начальную (I), развернутую (II), терминальную (III) [4, 7]. В ходе клинического интервью с пациентом устанавливались признаки, соответствующие той или иной стадии САЗ. К I стадии САЗ относили пациентов со следующими особенностями анамнеза: частые, более 3 раз в нед., злоупотребления алкоголем; первичное влечение к алкоголю; рост толерантности к алкоголю; снижение количественного контроля; эпизодические псевдозапой по 2-3 дня злоупотребления алкоголем без изменения аффекта с возможностями остановки под влиянием окружающей обстановки; начало формирования синдрома отмены с возможностью ситуационного контроля; первые признаки изменения простого алкогольного опьянения. При II стадии САЗ у пациентов выявлялись четко выраженные псевдозапой или постоянное злоупотребление; максимальная толерантность; максимальные дозы спиртного, необходимые для достижения состояния эйфории; атипичные варианты простого алкогольного опьянения (дисфорический, депрессивный, истерический, параноидный, эксплозивный, эпилептоидный, маниакальный и др.); выраженный синдром отмены алкоголя; формирование органического расстройства личности; социальные и соматические последствия зависимости. Терминальная стадия САЗ предполагала выявление следующих основополагающих симптомов: перемежающаяся форма злоупотребления алкоголем, в том числе суррогатов, алкоголизация преимущественно в одиночку; утяжеление синдрома отмены до крайне выраженного характера; нарушения сна; снижение толерантности к алкоголю; истинные запои (тяжелые органические депрессивные состояния); выраженные и стойкие изменения личности с формированием деменции.

Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17. Исследуемые подгруппы составили меньше 60 человек, в связи с чем для анализа применен критерий U Манна-Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования 110 больных ХОБЛ у 75 из них (68,2%) выявлены признаки САЗ. По степени бронхиальной обструкции пациенты распределились следующим образом (рис.): I степень – 27 человек (24,5%), II – у 58 человек (52,7%), с III степенью – 19 человек (17,3%), с IV – 6 человек (5,5%). Распределение больных ХОБЛ по группам А, В, С, D в зависимости от наличия синдрома алкогольной зависимости представлено в таблице.

В группе зависимых от алкоголя количество больных с ХОБЛ – фенотип А – в 2,4 раза превышало таковое в группе лиц без САЗ. Больные ХОБЛ с ограничением вентиляции легкой и среднетяжелой степени составили большинство исследуемой выборки. Анализ клинической картины заболевания в этой подгруппе представлял наибольший практический интерес в связи с наиболее разнообразным спектром вариантов стратификации, обусловленным субъективной симптоматикой и, вероятно, сопутствующей алкоголизацией. Среди лиц с ХОБЛ II степени у трех пациентов присутствовали записи специалиста о предшествующих обострениях, на основании

чего они были стратифицированы в группу D. Для «малосимптомных» пациентов соответствующей информации не получено, в связи с чем стратификация в группу C проведена на основании показателя ограничения вентиляции FEV<sub>1</sub>, %.

Обилие субъективных симптомов ХОБЛ и, соответственно, стратификация в группу B, ассоциировалось с меньшей распространенностью САЗ, в том числе его II и III стадии. Высокий процент лиц с алкогольной зависимостью в рассматриваемой совокупности соответствовал тенденции к преимущественному распределению пациентов в группу A. Стратификация между фенотипами A и B обусловлена субъективным восприятием пациентом своего состояния. Предпринято сравнение возраста, уровня одышки по шкале mMRC, влияния ХОБЛ на повседневную жизнь согласно САТ-теста у пациентов групп A и B при наличии и отсутствии САЗ (САЗ+ и САЗ-0 соответственно).

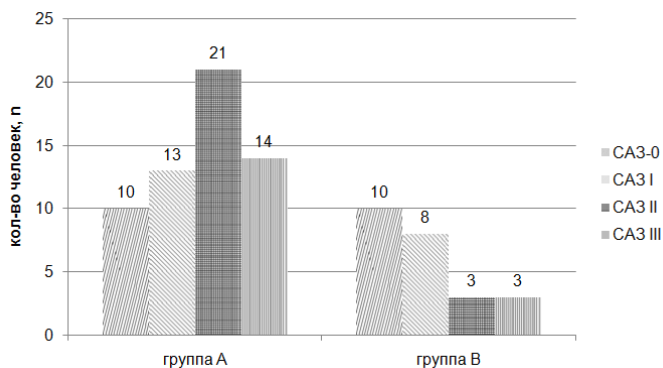


Рис. Соотношение стадий синдрома алкогольной зависимости (САЗ) среди пациентов с фенотипом А, В. САЗ-0 – группа лиц без САЗ, САЗ I, II, III – группы лиц с САЗ I, II и III стадии

Таблица. Распределение пациентов по группам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия синдрома алкогольной зависимости (САЗ) в исследуемой совокупности (n=110)

Группа ХОБЛ	A, n	B, n	C, n	D, n
САЗ+ (n=75)	48 (64,00%)	14 (18,70%)	1 (1,30%)	12 (16,00%)
САЗ- (n=35)	10 (28,60%)	10 (28,60%)	2 (5,70%)	13 (37,10%)
Всего (n=110)	58 (52,70%)	24 (21,80%)	3 (2,70%)	25 (22,70%)

Примечание: САЗ+ – группа лиц с наличием САЗ, САЗ- – группа лиц без САЗ

Отмечена тенденция к выявлению САЗ у более молодых мужчин (возраст<sub>САЗ-0</sub>=67,07±9,05 лет, возраст<sub>САЗ+</sub>=61,83 ±/– 8,93 лет). САЗ ассоциировался с несколько меньшим уровнем одышки (mMRC<sub>САЗ-0</sub> = 1,47±/–1,19, mMRC<sub>САЗ+</sub>=1,23±/– 0,73) и влиянием ограничения вентиляции на повседневную активность (САТ<sub>САЗ-0</sub>=12,13±/–9,23, САТ<sub>САЗ+</sub>=8,93±/– 6,77), при практически идентичной переносимости физической нагрузки больными обеих групп (6MWT<sub>САЗ-0</sub> = 251,17 ±/– 105,66м, 6MWT<sub>САЗ+</sub> = 257,29 ±/– 76,00м). Таким образом, выявлена тенденция к более позитивной оценке своего соматического статуса лицами, подверженными алкоголизации. Статистически значимых отличий не получено.

Пациенты с терминальной формой САЗ (САЗ-III) оказались достоверно моложе лиц, не злоупотребляющих алкоголем (средний возраст пациентов без САЗ составил 67,07±/–9,05\* лет, n=15; при наличии САЗ – 57,11±/– 5,01\*лет, n=9, \*U=31,0, p=0.013). У пациентов с САЗ регистрировались более низкие показатели одышки по шкале mMRC (mMRC<sub>САЗ-0</sub>=1,47±/– 1,19; mMRC<sub>САЗ-III</sub>=1,0 ±/– 0,71) и менее выраженные показатели влияния ХОБЛ на повседневную жизнь (САТ<sub>САЗ-0</sub>=12,13 ±/– 9,23 баллов; САТ<sub>САЗ-III</sub> =8,67 ±/– 2,78 баллов). При этом переносимость физической нагрузки у них оказалась на том же уровне, что и у лиц без САЗ более старшего возраста (6MWT<sub>САЗ-0</sub>=251,17 ±/– 105, 66м, 6MWT<sub>САЗ-III</sub>=253,39±/–43,07м). Разнонаправленная динамика объективных и анкетных данных позволяет предположить завышение уровня своего здоровья при субъективной его оценке анкетным методом в состоянии терминальной стадии алкоголизации. Подтверждением данной версии служит и умеренная обратная корреляция возраста с пройденным расстоянием за 6 минут (r=–0,423,p<0,01). В страте больных ХОБЛ II степени, группы А и В, в возрасте 65 лет и старше (n=21, средний возраст лиц без САЗ –72,78±/–

6,69 лет,  $n=9$ ; лиц с САЗ  $-73,18\pm 6,39$  лет,  $n=11$ ) отмечено сокращение пройденной дистанции на 30,65 м у лиц с САЗ без прироста одышки ( $mMRC_{САЗ-0}=1,67\pm 1,41$ ;  $mMRC_{САЗ+}=1,64\pm 0,81$ ) и дыхательного дискомфорта ( $CAT_{САЗ-0}=15,11\pm 10,55$ ;  $CAT_{САЗ+}=11,00\pm 5,60$  баллов) по данным заполненных опросников.

Отнесение пациента с  $FEV_1 > 50\%$  при отсутствии данных о частоте обострений к страте А или В зависело от степени выраженности субъективных симптомов при отсутствии динамики объективных параметров. Соответствующий результат был получен для лиц без САЗ: 7 пациентов в группе А показали средний результат шаговой пробы ( $6MWT_{ср}$ )  $6MWT_{ср}=252,32$  м; в группе В 8 пациентов –  $6MWT_{ср}=250,00$  м соответственно. Однако среди лиц, подверженных алкоголизации, больные с фенотипом В имели объективное ограничение толерантности к физической нагрузке по сравнению со стратой А (в группе А,  $n=26$ ,  $6MWT_{ср}=284,46$  м, в группе В,  $n=14$ ,  $6MWT_{ср}=185,65$  м). Таким образом, обилие симптомов у лиц с САЗ при  $FEV_1 > 49\%$  ассоциировано с отрицательной объективной динамикой. Пройденное расстояние за 6 минут в указанной группе ( $6MWT_{ср}=185,65$  м) оказалось сравнимо с таковым у больных в группе D – с тяжелым ограничением бронхиальной проходимости, выраженной одышкой, низким качеством жизни и плохим прогнозом ( $n=14$ ,  $6MWT_{ср}=198,57 \pm 59,22$  м и  $n=12$ ,  $6MWT_{ср}=186,57 \pm 142,93$  м соответственно). У лиц, не подверженных алкоголизму, результаты теста закономерны и соответствуют остальным параметрам стратификации (в группе  $B_{САЗ-0}$ ,  $n=10$ ,  $6MWT_{ср}=242,81$  м; в группе  $D_{САЗ-0}$ ,  $n=13$ ,  $6MWT_{ср}=173,78$  м). Полученные результаты свидетельствовали о недооценке тяжести соматического статуса лиц, подверженных алкоголизации, с полисимптомным легким и среднетяжелым течением ХОБЛ.

### Обсуждение результатов исследования

В современной диагностике ХОБЛ особую актуальность приобретает индивидуальный подход к пациенту, предполагающий учет субъективного восприятия пациентом своего заболевания. Классификация, закрепленная GOLD, призвана детализировать терапевтические подходы в зависимости от фенотипических особенностей пациентов. По результатам накопленного опыта в 2015 году опубликованы результаты многоцентрового исследования SUPPORT, согласно которому доля пациентов с малосимптомным течением болезни крайне мала (группы А и С – 1,44% и 1,80% соответственно), значительно преобладает страта наиболее тяжелых больных (группа D – 74,35%). Группа В – лица с умеренными нарушениями вентиляции, редкими обострениями и обилием симптомов – составила 22,41%. Тенденция к преобладанию страты D, полученная в нашем исследовании для пациентов, не подверженных алкоголизации, соответствует данным литературы. В общей совокупности, где 68,2% обследованных страдали САЗ, и среди лиц, подверженных алкоголизму, группа А составила 52,7 и 64% соответственно (табл. 1). В большей степени эти показатели связаны с особенностями субъективного восприятия больным своего состояния, что отражают опросники mMRC, CAT [1, 2]. Применение указанных методик предполагает влияние личных – когнитивных, эмоционально-волевых, мотивационных особенностей пациента на результат. В связи с мембранотоксичными свойствами этанола от 30 до 70% лиц с САЗ демонстрируют интеллектуально-мнестические расстройства различной степени выраженности [5]. Алкогольная энцефалопатия отмечается в большинстве случаев, в том числе у молодых мужчин на поздних стадиях алкоголизма [4]. Как следствие этих нарушений снижается критичность восприятия своего состояния. Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты – разнонаправленная динамика субъективных данных (уровня одышки, влияния ХОБЛ на повседневную жизнь) и объективизированной толерантности к нагрузке, более вероятно, связаны со снижением критичного осмысления своего состояния вследствие токсического поражения головного мозга.

Особое внимание обращают на себя пациенты, подверженные САЗ, и стратифицированные в группу В согласно интегральной классификации ХОБЛ. При умеренном ограничении вентиляции эти больные продемонстрировали расстояние, пройденное за 6 мин., практически аналогичное таковому в страте D, характеризующейся наиболее неблагоприятным течением и прогнозом хронической обструктивной болезни легких. Известно, что алкогольная зависимость оказывает системное воздействие на организм – токсическое поражение капиллярного русла приводит к хронической гипоксии, которая вместе с непосредственным действием этанола на клетки и ткани, обуславливает развитие в органах дистрофических, атрофических и склеротических процессов [4]. С этими явлениями, предположительно, связан неблагоприятный соматический статус пациентов, участвовавших в нашем исследовании. Таким образом, синдром алкогольной зависимости может затруднить диагностику отягощенного течения ХОБЛ. Если принять во внимание литературные данные о модификации иммунного статуса пациентов, страдающего алкоголизмом, и повышении рисков инфекционных осложнений, целесообразно при отсутствии анамнестических данных о

предшествующих обострениях, переводить пациентов с сопутствующим САЗ из группы В (GOLD 2011) в D (GOLD 2011), предполагающую максимальный объем лечебно-диагностических мероприятий [3, 6, 9]. Применение теста с шестиминутной ходьбой, не являющегося рутинным в клинической практике, служит подтверждением необходимости повышения объема терапии для лиц с умеренным ограничением воздушного потока, подверженных САЗ.

## Выводы

1. Наличие синдрома алкогольной зависимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких снижает объективность распределения пациентов по стратам А, В, С, D (GOLD 2011) вследствие недооценки пациентом выраженности одышки и влияния болезни на повседневную жизнь.
2. Применение опросников САТ, mMRC у больных хронической обструктивной болезнью легких с синдромом алкогольной зависимости II, III стадии имеет ограниченные возможности для получения валидных данных.
3. У больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим синдромом алкогольной зависимости тест с шестиминутной ходьбой позволяет объективизировать тяжесть состояния пациента и может служить основой для решения о повышении объема терапии при недостаточной информативности шкал САТ, mMRC.

## Литература (references)

1. Авдеев С.Н. Диспноэ: механизмы, оценка, терапия // Консилиум Медикум. – 2004. – Т.6, №4. – С. 228-232. [Avdeev S.N. *Konsilium Medikum*. Consilium Medicum. – 2004. – Т.6, N4. – P. 228-232. (in Russian)]
2. Белевский А.С. Новый тест для оценки течения ХОЗЛ: САТ-тест // Пульмонология и аллергология. – 2010. – №1. – С. 27. [Belevskij A.S. *Pul'monologiya i allergologiya*. Pulmonology and Allergology. – 2010. – N1. – P. 27. (in Russian)]
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014). Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. – М. : Российское респираторное общество, 2014. – 92 с. [*Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014)*. Per. s angl. pod red. Belevskogo A.S. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Moscow: Russian respiratory society, 2014. – 92 p. (in Russian)]
4. Иванец Н.Н., Анохина А.П., Винникова М.А. Наркология: национальное руководство. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 720 с. [Ivanec N.N., Anohina A.P., Vinnikova M.A. *Narkologiya: nacional'noe rukovodstvo*. Narcology: national guideline. – Moscow: Gehotar-Media, 2008. – 720 p. (in Russian)]
5. Каменева Н. Н., Куташов В. А. Современный подход к лечению токсической алкогольной энцефалопатии // Молодой ученый. – 2015. – №19. – С. 274-277. [Kameneva N.N., Kutashov V.A. *Molodoj uchenyj*. Young scientist. – 2015. – N19. – P. 274-277. (in Russian)]
6. Лаптева И.М. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Медицинские новости. – 2006. – №2. – С. 129-131. [Lapteva I.M. *Medicinskie novosti*. Medicine news. – 2006. – N2. – P. 129-131. (in Russian)]
7. Малин Д. И., Медведев В. М. Клиническая наркология в схемах, таблицах и рисунках: учеб.пособие. – М. : Вузовская книга, 2013. – 172 с. [Malin D. I., Medvedev V. M. *Klinicheskaya narkologiya v skhemah, tablicah i risunkah: ucheb.posobie*. Clinical narcology in charts, tables and figures: textbook. – Moscow: High school book, 2013. – 172 p. (in Russian)]
8. Brooks D., Solway S., Gibbons W.J. ATS statement on six-minute walk test // American Journal of Critical Care Medicine. – 2003. – V.167, N9. – P. 1287
9. Greene C.C. et.al. The Association between Alcohol Consumption and Risk of COPD Exacerbation in a Veteran Population // CHEST. – 2008. – V.134, N4. – P. 761-767.

## Информация об авторах

Иванова Марина Андреевна – врач – пульмонолог пульмонологического кабинета Центра респираторной медицины ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: Zamedikus@yandex.ru

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Ваулин Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sv\_vaulin@mail.ru

УДК 616.153.915-07

## ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЁЗ И ВИЧ

© Макаров П.В.

Тверской государственной медицинской университет, Россия, 170100, ул. Советская, 4

### Резюме

**Цель.** Определить влияние антиретровирусной терапии на состояние биологических мембран у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ.

**Методика.** Фосфолипидный спектр сыворотки крови был исследован у 100 больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ и 50 здоровых лиц. Изучено относительное содержание следующих фракций общих фосфолипидов: суммарных лизофосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина.

**Результаты.** Больные ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, не получавшие антиретровирусной терапии через месяц от начала лечения отличались от здоровых лиц более низкими значениями коэффициента активности фосфолипаз, коэффициента проницаемости биомембран, коэффициента деструкции мембран и высокими коэффициента вязкости биомембран. Под влиянием антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ увеличивалась активность фосфолипаз, микровязкость и деструкция биомембран. Цифровые значения коэффициента проницаемости биомембран у них оказались достоверно ниже, чем у пациентов, которые не получали данный вид лечения.

**Заключение.** Антиретровирусная терапия больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ вызывает активную деструкцию мембран лёгочной ткани, способствует обеспечению более высокого лечебного эффекта, так как происходит интенсивное уничтожение пораженных МБТ тканей. При отсутствии антиретровирусной терапии у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ наблюдается низкая или отсутствие деструкции пораженных тканей, что не препятствует распространению, инфильтрации микобактериями лёгочных полей.

*Ключевые слова:* ко-инфекция ВИЧ-инфекция, туберкулёз, антиретровирусная терапия

## ANTIRETROVIRAL THERAPY INFLUENCE ON BIOLOGICAL MEMBRANES CONDITION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND HIV CO-INFECTION

Makarov P.V.

Tver State Medical University, 4, Sovetskay St., Tver, Russia

### Abstract

**Objective.** To study antiretroviral therapy influence on the state of biological membranes in patients with tuberculosis/HIVco-infection.

**Methods.** Blood serum phospholipids spectrum was analysed in 100 patients with tuberculosis/HIVco-infection and in 50 healthy patients. The relative content of the following fractions of total phospholipids was assessed: lisophospholipids, sphingomielin, phosphatidilholin, phosphatidiletanolamin.

**Results.** The patients with tuberculosis / HIVco-infection not receiving antiretroviral therapy one month following the onset of treatment, had lower values of phospholipase activity, membrane permeability coefficient, coefficient of membranes destruction and high coefficient of membranes viscosity compared to healthy persons. Under the influence of antiretroviral therapy, the patients with tuberculosis/HIVco-infection had a more pronounced phospholipase activity, microviscosity and membrane destruction. The digital values of membrane permeability coefficient were lower, than in patients, who did not undergo the treatment.

**Conclusion.** Antiretroviral therapy of patients with tuberculosis / HIV co-infection causes active destruction of lung tissues membranes, promotes maintenance of higher medical effect, as there is an intensive destruction of tissues damaged with tuberculosos mycobacterium. In the absence of antiretroviral therapy the patients with tuberculosis / HIV co-infection had a low or no destruction of damaged tissues, that does not interfere with distribution and infiltration of pulmonary fields with tubeberculosos mycobacterium.

*Keywords:* co-infection HIV-infection, tuberculosis, antiretroviral therapy

## Введение

Известно, что липиды являются одной из важнейших составляющих всех клеток организма [13]. Непосредственно участвуя в обеспечении целостности строения мембран, фосфолипиды поддерживают множество клеточных функций. О состоянии биологических мембран можно судить по показателям фосфолипидных фракций сыворотки крови, так как известно, что фосфолипиды (ФЛ) входят в состав мембран клеток [5, 15] и, соответственно, всякое изменение содержания их на мембране приводит к изменению содержания их в крови.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что при повышении уровня распространенности ВИЧ-инфекции среди населения будет увеличиваться и заболеваемость туберкулезом [10, 20]. Туберкулез остаётся второй ведущей причиной смертности при ВИЧ-инфекции [18]. В связи с тем, что в последнее десятилетие отмечается значительный рост сочетанной патологии – туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ) и ситуация приобретает характер эпидемии [1, 4, 12] представляет интерес изучение состояния биологических мембран лёгких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на основе изучения фосфолипидов сыворотки крови.

Цель – определить влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на состояние биологических мембран у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

## Методика

Работа одобрена этическим комитетом. Критериями включения больных в исследование были: наличие ВИЧ-инфекции (наблюдение, обследование и лечение в условиях СПИД центра), первичная диагностика туберкулеза, а также наличие уровня CD4 лимфоцитов ниже 250 клеток/мм<sup>3</sup>. Фосфолипидный спектр сыворотки крови был изучен у 50 больных (группа I) ВИЧ инфекцией в стадии 4Б с лекарственно чувствительным инфильтративным туберкулезом легких (отказ больных от АРВТ); группа II – 50 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б с лекарственно чувствительным инфильтративным туберкулезом легких получавших лечение по 1-му стандартному режиму терапии и 50 здоровых лиц.

Режим химиотерапии туберкулеза формировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями на основе сведений о лекарственной устойчивости возбудителя [9]. В соответствии с данными рекомендациями лечение по I стандартному режиму включало в себя применение изониазида, рифампицина, пиразинамида и стрептомицина. Интенсивную фазу химиотерапии продолжали не менее 1 мес. За этот срок больной получил 30 доз в комбинации из 4 основных препаратов. Иммунологические исследования определения абсолютного количества CD4-лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на анализаторе Cytomic FC 500 с применением моноклональных антител. Вирусная нагрузка определялась методом полимеразной цепной реакции на приборе Abbot m2000rt.

Липиды выделяли по Фолчу [17] и фракционировали модифицированным методом [7] с определением процентного содержания минорных липидных компонентов сыворотки крови одновременно с основными липидными фракциями с применением метода денситометрии и современного высокоточного денситометра Shimadzu CS-9000 (Япония). Изучено относительное содержание следующих фракций общих фосфолипидов (ФЛ) – суммарных лизофосфолипидов (ЛФЛ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ). Результаты содержания каждого липида выражались в процентах относительно уровня общих фосфолипидов и в абсолютных величинах.

Деструкцию мембран определяли на основе разработанного В. К. Макаровым [6] коэффициента  $\frac{ФХ^2}{СМ \times ЛФЛ}$  в модификации  $\frac{[ФХ+ФЭ]^2}{СМ \times ЛФЛ}$ . Данный коэффициент является производным двух показателей: коэффициента СМ/ФХ, который показывает уменьшение липидной «жидкости» мембран, то есть увеличение ее проницаемости [3] (коэффициент проницаемости) и коэффициента ФХ/ЛФХ, указывающего на снижение активности эндогенных фосфолипаз, накопления лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на мембранах и их деструкции [6]. С целью упрощения использовали коэффициент  $\frac{ФХ+ФЭ}{ЛФЛ}$  (коэффициент активности эндогенных фосфолипаз). Повышение его значений обратно пропорционально снижению активности фосфолипаз, т.е. указывает на снижение активности эндогенных фосфолипаз, что приводит к накоплению на биологических мембранах лизофосфолипидов и к их деструкции.

Таким образом, объединяли результаты двух биохимических процессов, направленных на разрушение печеночных клеток и в результате предполагалось, что должна проследиваться параллель между степенью проницаемости мембран и степенью возрастания активности

аминотрансфераз, стадией поражения печени. Кроме того, применяли коэффициент вязкости биомембран [8], который представляет собой отношение свободного холестерина к общим фосфолипидам, из которых и состоят мембраны клеток [СХ/ФЛ]. Существует оптимальное соотношение уровня свободного холестерина и общих фосфолипидов (СХ/ФЛ) в клетках макроорганизма. Каждое изменение в них этого соотношения проявляется изменением его значений в сыроворотке крови.

Все показатели пациентов проверялись на предмет выявления эмпирических функций их распределения и соответствие этих функций нормальной функции распределения (функция Гаусса). Для этой процедуры применялся критерий согласия Шапиро-Уилка, который применим при небольшом количестве измерений ( $n < 50$ ). Сравнение групп проводилось двумя способами: для нормально распределённых показателей применялся Т-критерий Стьюдента, а в случае аномальности функций распределения – U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение цифровых значений коэффициентов (табл. 1) до лечения, которые определяют активность фосфолипаз [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ], проницаемость [СМ/ФХ], микровязкость [СХ/ФЛ], деструкцию биомембран [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ] показало, что больные ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ значительно отличаются по показателям коэффициентов [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ] и [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ] от здоровых лиц. То есть, у них в первую очередь снижается активность фосфолипаз (обратно пропорционально увеличению цифровых значений коэффициента [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ]) и возрастает деструкция мембран, вероятно, за счёт ферментной активности самих микобактерий туберкулёза.

Цифровые значения означенных коэффициентов в группах 1 и 2 были близкими, за исключением коэффициента [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ × ЛФЛ], который был несколько выше у больных 2-й группы.

Таблица 1. Значения соотношений фосфатидилхолина к лизофосфатидилхолину, сфингомиелина к фосфатидилхолину, свободного холестерина к фосфолипидам и коэффициента [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ] у здоровых лиц и больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ по группам до начала лечения

Сравниваемые группы	n	Наименование коэффициентов			
		[ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ]	[СМ/ФХ]	[СХ/ФЛ]	[ФХ+ФЭ] <sup>2</sup> /[СМ×ЛФЛ]
Здоровые лица	50	1,7 ± 0,07	0,6±0,01	0,7 ±0,01	3,4±0,07
ВИЧ/туберкулёз (группа 1)	50	2,1±0,02 <sup>3</sup>	0,6±0,01	0,7±0,02	4,5±0,1 <sup>3</sup>
ВИЧ/туберкулёз (группа 2)	30	2,3±0,05 <sup>3</sup>	0,6±0,03	0,7±0,03 <sup>3</sup>	5,1±0,2 <sup>3</sup>

Примечание: 1, 2, 3 – достоверность различий показателей у больных ВИЧ/туберкулёз и здоровых лиц (<sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> –  $p < 0,001$ )

Больные ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, не получавшие АРВТ, (табл. 2) через месяц от начала лечения отличались от здоровых лиц более низкими значениями коэффициента активности фосфолипаз [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ], коэффициента проницаемости биомембран [СМ/ФХ], коэффициента деструкции мембран [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ] и высокими значениями коэффициента вязкости биомембран [СХ/ФЛ]. Под влиянием АРВТ у больных 2-й группы увеличивалась активность фосфолипаз [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ], микровязкость [СХ/ФЛ] и деструкция биомембран [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ].

Цифровые значения коэффициента проницаемости биомембран [СМ/ФХ] у больных, получавших АРВТ были достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы, которые не получали данный вид лечения. Более высокие значения соотношений [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ] и коэффициента деструкции мембран [ФХ+ФЭ]<sup>2</sup>/[СМ×ЛФЛ] под влиянием АРВТ, в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, которые не получали антиретровирусную терапию, указывают на значительное снижение активности эндогенных фосфолипаз, что приводит к накоплению на биологических мембранах альвеоцитов лизофосфолипидов и к их деструкции. Это, в свою очередь, может приводить к существенной деструкции лёгочной ткани, поражённой микобактериями туберкулёза.

Уменьшение соотношения СМ/ФХ у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ получавших АРВТ по сравнению с не получавшими показывает, что АРВТ вызывает увеличение «текучести», а значит и проницаемости биомембран, способствует проникновению туберкулоцидных препаратов

в пораженные микобактериями клетки лёгочной ткани.

Таблица 2. Значения соотношений фосфатидилхолина к лизофосфатидилхолину, сфингомиелина к фосфатидилхолину, свободного холестерина к фосфолипидам и коэффициента  $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$  у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ через месяц от начала лечения

Сравниваемые группы	n	Наименование коэффициентов			
		$[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$	$[\text{СМ}/\text{ФХ}]$	$[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$	$[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$
Здоровые лица	50	$1,7 \pm 0,07$	$0,6 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,01$	$3,4 \pm 0,07$
ВИЧ/туберкулёз (группа 1)	50	$1,0 \pm 0,01^3$	$0,8 \pm 0,01^3$	$0,5 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,01^3$
ВИЧ/туберкулёз (группа 2)	50	$2,0 \pm 0,01^3$	$0,6 \pm 0,03^3$	$1,2 \pm 0,01^3$	$4,7 \pm 0,03^3$
$P_1$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: 1, 2, 3 – достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ (<sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> –  $p < 0,001$ ).  $P_1$  – достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ 1-й и 2-й групп

Увеличение уровня фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ под влиянием АРВТ по сравнению со здоровыми лицами и пациентами без данного вида терапии может быть результатом активации двух систем. Во-первых, увеличение их уровня в сыворотке крови и соответственно уменьшение на мембранах альвеоцитов может происходить под действием бактериальной инфекции за счёт снижения активности фосфолипазы  $A_2$  [11], которая катализирует гидролиз эфирной связи глицерофосфолипидов в результате чего образуются лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты. Во-вторых, ФХ и ФЭА могут синтезироваться по альтернативному пути с участием лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [10].

Значительно более низкое содержание сфингомиелина сыворотки крови, приближение коэффициента СМ/ФХ у больных получавших АРВТ к норме может быть связано с повышением активности фермента сфингомиелинлипазы, осуществляющей гидролиз сфингомиелина [2]. Аналогичные изменения активности фосфолипаз, деструктивных процессов и проницаемости мембран были обнаружены у пациентов с сальмонеллёзной [9] и стрептококковой инфекцией [7]. Значительное увеличение значений коэффициента СХ/ФЛ показывает, что характерным для больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ при получении АРВТ является увеличение микровязкости мембран [16], что препятствует распространению инфекции в лёгочной ткани.

## Выводы

1. Антиретровирусная терапия у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ вызывает активную деструкцию мембран лёгочной ткани, способствует достижению более высокого лечебного эффекта, так как происходит интенсивное уничтожение пораженных микобактериями туберкулёза тканей.
2. При отсутствии антиретровирусной терапии у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ наблюдается низкая или отсутствие деструкции пораженных тканей, что не препятствует распространению, инфильтрации микобактериями лёгочных полей.

## Литература (references)

1. Васильева, И.А., Таран Д.В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ведения больных туберкулёзом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – №15. – С. 3-6 [Vasil'eva, I.A., Taran D.V. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih*. Tuberculosis and lung diseases. – 2014. – N15. – P. 3-6. (in Russian)]
2. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Мусаев М.А., Шеманова Г.Ф. Фосфолипазы человека в норме и при патологии // Вопросы медицинской химии. – 1981. – № 4. – С. 441-449. [Vel'tishchev YU.E., Yur'eva E.N.A., Musaev M.A., Shemanova G.F. *Voprosy medicinskoj himii*. Problems of medical chemistry. – 1981. – N4. – P 441-449. (in Russian)]



3. Гурин В.И. Обмен липидов при гипертермии, гипотермии и лихорадке – Минск, 1986. – 192 с. [Gurin V.I. *Obmen lipidov pri gipertermii, gipotermii i lihoradke*. Exchange of lipids at hyperthermy, hypothermia and fever. – Minsk, 1986. – 192 p. (in Russian)]
4. Зими́на В.Н., Коше́чкин В.А., Кра́вченко А.В. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. – 224 с. [Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. *Tuberkulyoz i VICH-infekciya u vzroslyh. Rukovodstvo*. Tuberculosis and HIV-infection for the adults. – M.: GEHOTAR-Media; 2014. – 224 p. (in Russian)]
5. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста, 1999. – 249 с. [Komarov F.I., Korovkin B.F., Men'shikov V.V. *Biohimicheskie issledovaniya v klinike*. Biochemical researches in clinic. – Elista, 1999. – 249 p. (in Russian)]
6. Кучаренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. – Киев, 1985. – 247 с. [Kucharenko N.E., Vasil'ev A.N. *Lipidy*. Lipids. – Kiev, 1985. – 247 p. (in Russian)]
7. Макаров В.К., Стариков С.В. Алкоголь, ангина и состояние биологических мембран // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2011. – №3. – С. 52-54. [Makarov V.K., Starikov S.V. *Voprosy biologicheskoy medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Problems of biological medical and pharmaceutical chemistry. – 2011. – N3. – P. 52-54. (in Russian)]
8. Макаров В.К., Левенцова А.Е. Состояние биологических мембран у больных острым инфекционным и острым алкогольным гастроэнтеритами // Токсикологический вестник. 2013. – №3. – С. 5-7. [Makarov V.K., Levencova A.E. *Toksikologicheskij vestnik*. The toxicological bulletin. – 2013. – №3. – P. 5-7. (in Russian)]
9. Макаров В.К., Макаров П.В. Роль состояния биологических мембран в дифференциальной диагностике сальмонеллёзного и острого алкогольного гастроэнтерита // Клиническая медицина. – 2015. – Т.93, №2. – С. 58-60. [Makarov V.K., Makarov P.V. *Klinicheskaya medicina*. Clinical medicine. – 2015. – V.93, N2. – P. 58-60. (in Russian)]
10. Титов В.Н. Сложные липиды кровотока: функциональная роль и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – №12. – С. 3-10. [Titov V.N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostic. – 1997. – N12. – P. 3-10. (in Russian)]
11. Марри Р., Греннер Д., Мейерс П., Родуэлл В. Биохимия человека /пер. англ/. М: Медицина; 1993. – Т.1, разд. II. – С. 111-298. [Marri R., Grenner D., Mejers P., Roduehl V. *Biohimiya cheloveka*. Human biochemistry. Moscow: Medicina, 1993. – V.1, part. II. – P. 111-298. (in Russian)]
12. Туберкулёз в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с. [Tuberkulyoz v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg. *Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire*. Tuberculosis in Russian Federation, 2012/2013/2014 гг. The state-of-the-art review of statistical metrics used in Russian Federation and in the world. – M., 2015. – 312 p. (in Russian)]
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 2014. – 72 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya. The federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of breath organs tuberculosis with multiple and wide medicinal stability of an agent. – 2014. – 72 p. (in Russian)]
14. Щербакowa М.Ю. Нарушения липидного обмена. Педиатрия. 2000. – №4. – С. 76-80 [Shcherbakova M.YU. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2000. – N 3. – P. 76-80 (in Russian)]
15. Crain R.C. Phospholipid transfer proteins as of membrane structure and function. *Subcellular Biochemistry*. – 1990. – N16. – P. 45-67.
16. Gracey M., Bobongie F. Hospitalization of Aboriginal adults for digestive disorders in Western Australia, 1989-91 // *Gastroenterology and Hepatology*. – 1995. – N3. – P. 313-318.
17. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *Journal Biological Chemistry*. – 1957. – V26. – P. 497-509.
18. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. – *Nature*. – 2014. – V.511, N 7507. – P. 99-103.
19. World Health Organization: Guidelines for National Programme. Geneva, 2003. – 40 p.
20. World Health Organization: «Report of Lessons Learn» Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia // WHO. – Geneva, 2004. – 40 p.

### Информация об авторе

Макаров Павел Викторович – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: global-create@yandex.ru

УДК 616.36-002.951.21-089:615.28

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭХИНОКОККЭКТОМИИ ПЕЧЕНИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

© Калыбеков Т.А., Алиев М.Ж.

Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, 720054, Бишкек, ул. Ю. Фучика, 15

### Резюме

**Цель.** Определить эффективность профилактики воспалительных осложнений после эхинококкэктомии.

**Методика.** Под наблюдением было 2 группы: 1-я – 122 человек, профилактика включала антибиотики внутримышечно и 2-я группа 68 больных, у которых профилактика включала обработка раны озонированными растворами, инфракрасное лазерное облучение операционной раны (5-6 сеансов) и периоперационное введение антибиотиков.

**Результаты.** В 1-й группе воспалительные осложнения выявлены у 19 (15.6%), а во 2-й у 4 (5.9%). Представлены преимущества включения в комплекс мер профилактики инфракрасного лазерного излучения.

**Заключение.** Традиционное назначение одних антибиотиков после эхинококкэктомии печени малоэффективно в профилактике воспалительных осложнений, а обработка раны озонированными растворами, периоперационное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра (цефазолина или цефтриаксона) в сочетании с инфракрасным лазерным облучением операционной раны позволяют снизить частоту осложнений в 3 раза. Эхоморфометрия раны является ценным показателем течения раневого процесса и может быть использована в абдоминальной хирургии.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, оперативное лечение, инфракрасное лазерное облучение, эхинококкэктомия

## POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF ECHINOCOCCECTOMY OF THE LIVER AND THEIR PREVENTION

Kalybekov T.A., Aliyev M.Zh.

City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchika St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic

### Abstract

**Objective.** To determine the effectiveness of preventing inflammatory complications after echinococcectomy.

**Methods.** There were 2 groups under observation: the 1-st one – 122 people, in which the prevention included antibiotics intramuscularly; and the 2-nd group of 68 patients, whose prevention included wound treatment with ozonized solutions, infrared laser irradiation of the operating wound (5-6 sessions) and perioperative administration of antibiotics.

**Results.** In the 1-st group, inflammatory complications were detected in 19 (15.6%), and in the 2-nd group in 4 (5.9%) cases. The advantages of including infrared laser radiation in the complex of measures for the prevention are presented.

**Conclusions.** The traditional administration of certain antibiotics after liver echinococcectomy is ineffective in the prevention of inflammatory complications, and treatment of the wound with ozonated solutions, perioperative intravenous administration of broad-spectrum antibiotics (cefazolin or ceftriaxone) combined with infrared laser irradiation of the operating wound can reduce the incidence of complications threefold. Echomorometry of the wound is a valuable indicator of the course of the wound process and can be used in abdominal surgery.

**Keywords:** liver echinococcosis, operative treatment, infrared laser irradiation, echinococcectomy

### Введение

Эхинококкоз – распространенное паразитарное заболевание с преимущественным поражением печени. Кыргызская Республика одна из типичных эндемий эхинококкоза животных и человека в

Центрально-Азиатском регионе [4, 5]. По сведениям многих исследователей за последние 20-25 лет отмечается существенный рост заболеваемости и среди больных наибольший удельный вес занимают осложненные формы эхинококкоза (нагноение, разложение, прорыв кист), лечение которых более сложное. Кроме того в этой группе больных более высокий риск возникновения воспалительных осложнений, которые требуют более длительного стационарного и амбулаторного лечения и нередко существенно влияют на исход заболевания [2, 3, 9]. С целью профилактики воспалительных осложнений более широко используются антибиотики, но они малоэффективны из-за появления антибиотико устойчивых форм микроорганизма и значительно реже с целью профилактики применяются физические факторы [6, 8]. Идут поиски более эффективных мер профилактики, чтобы снизить частоту воспалительных осложнений и тем самым улучшить результаты лечения больных эхинококкозом снизить затраты на лечение.

Цель исследования – оценить меры профилактики воспалительных осложнений после эхинококкэктомии с применением инфракрасного лазерного излучения.

## Методика

Под наблюдением находилось 190 больных, которые оперированы в хирургических отделениях городской клинической больницы №1, г. Бишкек. Из них женщин 104 и мужчин 86, возраст колебался от 16 до 72 лет, но наибольшее число больных было в возрасте от 30 до 50 лет. Сроки заболевания пациентов отмечены от 3 мес. до 6 лет, но чаще поступали на оперативное лечение в сроке до 3-х лет. Сопутствующие заболевания выявлены у 56 больных (29,5%). Все больные отмечали контакт с животными (собаками и мелкий рогатый скот). Основными жалобами при поступлении были тупая боль в правом подреберье, слабость, быстрая утомляемость, потеря веса, ухудшение аппетита, что явилось основанием для обращения к врачу и детальному обследованию. При поступлении уделяли внимание анамнезу болезни, месту жительства, какие операции перенес в прошлом, по поводу какого заболевания оперированы члены семьи. Нередко при детальном ознакомлении выявляли, что члены семьи оперированы по поводу эхинококкоза, особенно проживающие в регионах с высокой заболеваемостью эхинококкозом. В обследовании больных, помимо общеклинических исследований (общий анализ крови и мочи, ЭКГ, свертываемость) исследовали функциональное состояние печени и почек, ставили пробу Казони, УЗИ для установления характера поражения печени, локализации, размеры патологического очага и исследовали органы брюшной полости для выявления поражения эхинококкозом или другими заболеваниями, в сомнительных случаях назначали КТ. УЗИ использовали также в послеоперационном периоде для выявления осложнений брюшной и грудной полости, а также для определения течения раневого процесса после эхинококкэктомии (эхоморфометрия ран).

Полученные результаты статистически обработаны с определением средней арифметической ( $M$ ), средней квадратичной ( $\sigma$ ) и ошибки ряда ( $m$ ), а степень достоверности определяли по таблице Стьюдента.

## Результаты исследования

Как было установлено, поражения правой доли печени имеет место у 132 больных, левой у 50 и обе доли поражены у 8 больных. Неосложненные формы имели место у 91, нагноение кист у 52, разложение у 45 и прорыв кисты в брюшную полость у 2 больных. Размеры кист были в основном большие (от 10 до 15 см в диаметре) – 98 человек, средних размеров (от 5 до 10 см) у 86, гигантские у 3 больных (более 20 см в диаметре) и малых размеров (не более 5 см в диаметре было 3 пациента). Следовательно, в основном кисты были средних и больших размеров. После установления диагноза все больные были оперированы под эндотрахеальным обезболиванием.

В процессе работы были выделены 2 группы больных в зависимости от мер профилактики воспалительных осложнений. В 1-ю группу включено 122 пациентов, у которых для профилактики использовали антибиотики (в послеоперационном периоде на протяжении 5-6 сут., внутримышечно гентамицин по 80 мг 2 раза в сут. или ампициллин по 500 тыс. ед. 4 раза в сут. внутримышечно), а 2-ю группу составили 68 пациентов, которые наряду с антибиотиками, которые вводили внутривенно за 1 ч. до операции и к концу ее завершения, цефазолин или цефтриаксон, обе группы по возрасту и полу, давности заболевания были равнозначны. При неосложненном эхинококкозе после операции антибиотики не назначали, а при нагноившихся формах продолжали антибиотики на протяжении 3-4 сут. А в послеоперационном периоде, начиная со второго дня назначали инфракрасное лазерное излучение на область раны (5-6 сеансов) аппаратом «Мустанг», частота 80 Гц. Обеззараживание в обеих группах осуществляли 0,02% раствором декасана, эффективность которого обоснована клиническими, лабораторными и

экспериментальными исследованиями, выполненными М.Ж. Алиевым [1], а в основной группе обеззараживание дополняли озонированным раствором с концентрацией озона 8-10 мкг/мл и при завершении основного этапа эхинококкэктомии рану на всем протяжении орошали озонированным раствором. Данный раствор использовали, так как исследованиями Э. Максвта улу [7] установлено, что этот раствор обладает сколексоцидным и бактерицидным действием. После обследования и определения характера заболевания и краткосрочной подготовки пациенты оперированы, типы операций даны в табл. 1.

Таблица 1. Типы операций у больных контрольной и основной групп

Типы операций	Контрольная, n=122		Основная, n=68		воспалительные осложнения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	контроль	основная
Капитонаж	16	13,1	7	10,3	3	1
Инвагинация	27	22,1	6	8,8	5	1
Абдоминация	25	20,5	28	41,2	4	-
Перицистэктомия	26	21,3	12	17,7	4	1
Пластика по Аскерханову	6	4,9	2	2,9	1	-
Идеальная эхинококкэктомия	9	7,4	2	2,9	1	-
Открытый метод	4	3,3	4	5,9	-	-
Резекция печени	9	7,4	7	10,3	1	1
Итого	122	100,0	68	100,0	19 (15,6%)	4 (5,9%)

### Обсуждение результатов исследования

В обеих группах выполнялись типичные для эхинококкоза операции, но в контрольной группе при выполнении капитонажа и инвагинации значительно чаще возникали воспалительные осложнения, и хотя был использован полужакрытый метод с активной аспирацией отделяемого, при этих методиках чаще, чем после других возникали осложнения – это в основном плеврит и нагноение раны. Учитывая эти обстоятельства, в основной группе эти 2 метода (капитонаж, инвагинация) использовали реже, чаще выполняя абдоминацию с тщательным контролем на выявление желчных свищей, а при их обнаружении – их ушивание [6].

Использование примененных мер профилактики позволило снизить частоту воспалительных осложнений. Особое внимание было обращено на течение раневого процесса. С этой целью выполняли УЗИ послеоперационной раны (эхоморфометрию) и измеряли зону инфильтрации через 1, 3, 5 сут. после операции, результаты эхоморфометрии даны в табл. 2.

Таблица 2. Показатели эхоморфометрии ран (в см.) больных контрольной и основной групп

Группы обследованных	Сроки исследования		
	1 сут.	3 сут.	5-6 сут.
Контрольная, n=58	2,2±0,17	3,5±0,11	2,3±0,08
Основная, n=54	2,3±0,12	2,8±0,09	1,8±0,04
P – степень достоверности	>0,05	<0,01	<0,05

В контрольной группе обследовано 58 больных, а в основной 54. В разработку включены больные у которых во все сроки исследования выполнена эхоморфометрия. Анализ показателей эхоморфометрии операционной раны показал, что через 1 сут. зона инфильтрации была равнозначной в обеих группах. На 3 сут. после операции зона инфильтрации увеличивается в обеих группах, но в основной группе она достоверно меньше в сравнении с контрольной. На 5-6 сут. зона инфильтрации в обеих группах продолжает уменьшаться, но более выраженное уменьшение отмечено в основной группе, где в момент операции рана обрабатывалась озонированным раствором [7], а в послеоперационном периоде использовано инфракрасное облучение раны. Однако, такая закономерность отмечена не у всех больных, особенно у пациентов контрольной группы. У 6 больных контрольной группы при динамическом наблюдении отмечено увеличение зоны инфильтрации на 5-6 сут., что закончилось нагноением раны. Учитывая результаты эхоморфометрии в основной группе, то если зона инфильтрации оставалась на уровне трех суток – снимали 1-2 шва и накладывали полуспиртовую повязку и усиливали

противовоспалительную терапию, а если зона инфильтрации на 5-6 сут. увеличивалось в сравнении с третьими сутками, то снимали 1-2 шва, выполняли ревизию раны и усиливали противовоспалительную терапию. Наблюдения показали, что показатели эхоморфометрии раны являются более ранними признаками диска нагноения раны в сравнении с клиническими и их можно использовать в клинике. Улучшение результатов оперативного лечения эхинококкоза печени можно добиться путем применения мер профилактики осложнений и использования эхоморфометрии для оценки течения раневого процесса.

## Вывод

Традиционное назначение антибиотиков после эхинококкэктомии печени малоэффективно в профилактике воспалительных осложнений. Дополнительная обработка раны озонированными растворами, периоперационное внутривенное введение цефазолина или цефтриаксона в сочетании с инфракрасным лазерным облучением операционной раны позволяют снизить частоту осложнений в три раза. Эхоморфометрия раны является ценным показателем течения раневого процесса и может быть использована в абдоминальной хирургии.

## Литература (references)

1. Алиев М.Ж. Эффективность методов обеззараживания полости фиброзной капсулы при эхинококкозе печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2015. – 21с. [Aliev M.Zh. *Jefferktivnost' metodov obezarazhivaniya polosti fibroznoj kapsuly pri jehinokokkoze pecheni (kand. dis.)*. Efficiency of methods of disinfection of a cavity of a fibrous capsule at an echinococcosis of a liver (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Bishkek, 2015. – 21 p. (in Russian)]
2. Андон Б., Андон Л.Г., Бужор П. Послеоперационные осложнения печеночно-легочного эхинококкоза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Иркутск, 2012. – С. 34-35. [Andon B., Andon L.G., Buzhor P. *Aktual'nye problem hirurgicheskoy gepatologii*. Actual problems of surgical hepatology. – Irkutsk, 2012. – P. 34-35. (in Russian)]
3. Вафин А.З., Айдемиров А.Н. Применение плазменных технологий в хирургии эхинококкоза печени. // Вестник хирургии. – 2002. – №4. – С. 56-59. [Vafin A.Z., Aydemirov A.N. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of Surgery. – 2002. – N4. – P. 56-59. (in Russian)]
4. Калиева Д.К. Эхинококкоз. Актуальные вопросы хирургического лечения // Наука и здравоохранение. Караганда, 2014. – №6. – С. 4-7. [Kalieva D.K. *Nauka i zdravoohranenie*. Science and health. Karaganda, 2014. – N6. – P. 4-7. (in Russian)]
5. Оморов Р.А., Конурбаева Ж.Т., Баширов Р.М. Заболеваемость эхинококкозом в Кыргызской Республике // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2008. – Т.14, №2. – С. 40-42. [Omorov R.A., Konurbayeva Zh.T., Bashirov R.M. *Central'no-Aziatskij medicinskij zhurnal*. Central-Asian medical Journal. – 2008. – T.14, N2. – P. 40-42. (in Russian)]
6. Мусаев А.И., Баширов Р.М., Усубалиев М.Б. Меры профилактики нагноения остаточной полости после эхинококкэктомии печени // Методическая рекомендация. Бишкек, 2004. – 13 с. [Musaev A.I., Bashirov R.M., Usubaliev M.B. *Mery profilaktiki nagnoeniya ostatochnoj polosti posle jehinokokkjektomi ipecheni. Metodicheskaja rekomendacija*. Measures to prevent suppuration of the residual cavity after liver echinococcosis. Methodical recommendation. Bishkek, 2004. – 13 p. (in Russian)]
7. Максут уулу Эрлан. Озонированный раствор как средство обеззараживания плодоносных элементов эхинококка // Вестник хирургии Казахстана. – Алматы, 2010. – №2. – С. 38-39. [Maksut uulu Erlan. *Vestnik hirurgii Kazahstana*. Bulletin of Surgery of Kazakhstan. – Almaty, 2010. – N2. – P. 38-39. (in Russian)].
8. Kelly K., Weber S.M. Cystic diseases of the liver and bile ducts // *Journal Gastrointestinal Surgery*. – 2014. – V.18, N3. – P. 627-634.
9. Frider B., Larriue E. Treatment of liver hydatidosis: How to treat an asymptomatic carrier? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – V.16, N7. – P. 4123-4129.

## Информация об авторах

Калыбеков Талгат Анарбекович – врач хирургического отделения №2 городской клинической больницы №1, г. Бишкек. Республика Казахстан. E-mail: talgat.kalybekov@mail.ru

Алиев Муса Жумашинович – кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения №1 городской клинической больницы №1, г. Бишкек. Республика Казахстан. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

УДК 616-001.68+617.3

## МЕТОД ФИКСАЦИИ ГРУДИНО-КЛЮЧИЧНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ ФИГУРНОЙ ПЛАСТИНОЙ ПРИ ВЫВИХЕ СТЕРНАЛЬНОГО КОНЦА КЛЮЧИЦЫ

© Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Дан И.М., Шуйский А.А.

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10*

### *Резюме*

**Цель.** Изучить эффективность и результаты лечения вывихов стернального конца ключицы по предложенной методике.

**Методика.** В период с 2009 г. по 2018 г. пролечено 36 пациентов (21 мужчина и 15 женщин) в возрасте от 18 до 63 лет с вывихами стернального конца ключицы различной давности по методике, заключающейся в открытом вправлении вывиха, фиксации стернально-ключичного сочленения фигурной пластиной. Производилась съёмная внешняя иммобилизация ортезом типа Дезо, ранняя реабилитация пациента.

**Результаты.** Сроки наблюдения оперированных пациентов составили от 3 до 12 мес. Стабильность фиксации грудино-ключичного сочленения, отсутствие болевого синдрома и отличные функциональные результаты, прослеживались у всех пациентов, оперированных по предложенной методике. Все пациенты удовлетворены функциональным результатом, вернулись к привычному образу жизни и труду в среднем за 1-3 мес. занятиям спортом за 1-1,5 года. У 1 пациентки 25 лет произошло формирование гипертрофированного послеоперационного рубца, который доставлял ей психологический дискомфорт. У 1 пациента с полным вывихом ключицы производилось оперативное вмешательство по предложенной методике, дополненное фиксацией акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной. Послеоперационных осложнений не было. Метод не требует удаления пластины в дальнейшем. Удаление пластины через 1 год после оперативного лечения производилось в 2-х случаях по личному желанию пациентов, рецидива нестабильности сочленения не было.

**Заключение.** Преимуществами метода фиксации является обеспечение возможности начала ранней активной и пассивной разработки движений. Метод позволяет сократить сроки реабилитации пациентов, добиться хорошего функционального результата, снизить риск осложнений, добиться хорошего косметического эффекта.

**Ключевые слова:** вывих ключицы, грудино-ключичное сочленение, фиксирующая пластина, хирургическое лечение

## METHOD OF STERNOCLAVICULAR JOINT FIXATION WITH A FIGURED PLATE IN DISLOCATION OF THE STERNAL END OF THE CLAVICLE

Kesyana G.A., Urazgil'deev R.Z., Karapetyan G.S., Arsen'ev I.G., Dan I.M., Shuyskiy A.A.

*National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov, 10, Priorov St., 127299, Moscow, Russia*

### *Abstract*

**Objective.** To study the effectiveness of treatment of dislocation of the sternal end of the clavicle using a proposed novel method.

**Methods.** Between 2009 and 2018, 36 patients (21 males and 15 females) aged 18 to 63 years with dislocations of the sternal end of the clavicle of different post-injury periods were treated through open reduction of dislocation followed by fixation of the sternoclavicular joint using an original curved plate. In the postoperative period external immobilization with a Desault's bandage was carried out with early rehabilitation of the patients.

**Results.** The follow-up period ranged from 3 to 12 months. Adequate stability of the sternoclavicular joint fixation, reduced pain syndrome and excellent functional results were observed in all patients. All patients were satisfied with the functional results, returned to everyday activity and work on average after 1-3 months, and to athletic activity after 1-1.5 years. In one patient of 25 years a hypertrophic scar

formed, which caused her psychological discomfort. In one patient with complete dislocation of the clavicle, surgical intervention was carried out according to the proposed procedure, supplemented by fixation of the acromioclavicular joint with a hook-shaped plate. There were no postoperative complications. The proposed method does not require removal of the plate later on. Plate removal was performed in 2 cases one year after surgical treatment at the personal request of the patients with no recurrence of joint instability.

**Conclusion.** The advantages of the proposed fixation method include the possibility of early initiation of active and passive movements. The proposed approach allows to shorten the period of patient rehabilitation, achieve good functional results, reduce the risk of complications, and achieve adequate cosmetic effects.

*Keywords:* clavicle dislocation, sternoclavicular joint, plate fixation, surgical treatment

## Введение

Вывихи стернального конца ключицы составляют около 1% всех вывихов и 3% от всех повреждений плечевого пояса [15]. Передние вывихи происходят чаще, чем задние и обычно сопровождаются меньшим риском развития тех или иных осложнений [15]. Задние вывихи встречаются намного реже, но сопровождаются высоким риском осложнений (сдавление, повреждение трахеи, пищевода, сосудисто-нервных образований) [15]. Вправление вывиха стернального конца ключицы не представляет большого труда, однако, основной трудностью является удержание ключицы во вправленном состоянии, особенно консервативными методами, что определяется анатомо-физиологическими особенностями данной области, а именно высокой подвижностью сегментов в близлежащих суставах плечевого пояса [2]. Более чем в половине случаев травматические вывихи стернального конца ключицы требуют открытого вправления и фиксации с целью предупреждения ранних и отдалённых осложнений, таких как хроническая нестабильность стернально-ключичного сочленения, осложнения неврологического и сосудистого характера, повреждение органов средостения [7-9, 12, 13].

По данным литературных источников существуют разные мнения по предпочтению консервативных или оперативных методик лечения, а среди последних - по применению различных методов фиксации. В настоящее время из существующих методов известны фиксация спицами, пластинами различной конструкции, анкерными фиксаторами, различными видами пластики с использованием аутоотрансплантатов (собственные сухожилия) или трансплантатов из искусственных материалов (металлическая проволока, лавсан и др.) [2, 8-11]. Возможными осложнениями при оперативном лечении являются миграция, перелом фиксатора, рецидив нестабильности сочленения, осложнения гнойно-воспалительного характера, сохранение косметического дефекта [3, 5, 6, 13, 14]. Отдаленные результаты лечения свидетельствуют о необходимости совершенствования методов фиксации [2].

Одним из методов лечения вывихов стернального конца ключицы является открытое вправление вывиха и фиксация сочленения фигурной моделируемой пластиной по авторской методике [4]. Целью данной работы является изучение результатов и эффективности лечения предлагаемым методом.

## Методика

В период с 2009 г. по 2018 г. в ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова МЗ РФ пролечены и наблюдались 36 пациентов с вывихом стернального конца ключицы, которые оперированы по предложенной методике. Имело место наблюдение за 1 пациентом А. 35 лет с полным вывихом ключицы, пролеченным описываемым способом, дополненным фиксацией акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной (рис. 1).

В наблюдении участвовали 21 мужчина и 15 женщин в возрасте от 18 до 63 лет, средний возраст пациентов составил 46 лет. Основные жалобы пациентов были на нарушение функции верхней конечности, болевой синдром и косметический дефект в области стернально-ключичного сочленения. Из анамнестических данных известно, что 29 пациентам производилось консервативное лечение в объёме закрытой репозиции и иммобилизации, 7 пациентам производили оперативные вмешательства (открытая репозиция, фиксация). У пациентов, обратившихся в институт после проведенного им в других клиниках оперативного лечения наблюдалась несостоятельность фиксации, нестабильность сочленения и косметический дефект во всех случаях, перелом фиксатора (реконструктивной пластины) в 2 случаях.

В предоперационном периоде производили клиническое обследование пациента. Основными жалобами пациентов были рецидивирующие или невправимые вывихи стернального конца ключицы, косметический дефект, нарушение функции верхней конечности в результате нестабильности грудино-ключичного сочленения. Выполняли стандартные рентгенограммы ключицы. При наличии посттравматической деформации стернального конца ключицы производили компьютерную томографию с трёхмерной реконструкцией с целью планирования объема корригирующей моделирующей остеотомии стернального конца ключицы.

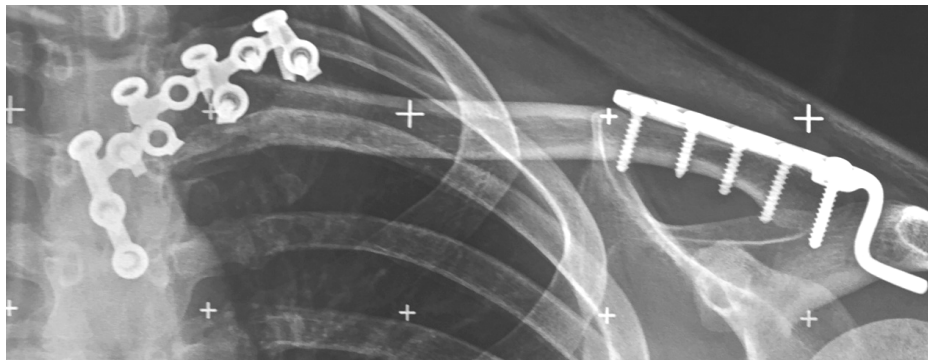


Рис. 1. Пациент А. 35 лет. Рентгенограмма. Диагноз: Полный вывих левой ключицы. Состояние после открытого вправления вывиха ключицы, фиксации стернально-ключичного сочленения пластиной, фиксации акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной слева

Оперативное лечение проводили следующим образом. После выполнения анестезиологического пособия в положении пациента на операционном столе на спине, выполняли разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в проекции ключично-стернального сочленения длиной 7-8 см. Тупо и остро осуществлялся доступ к сочленению. У пациентов с предшествующим оперативным лечением производили удаление фиксаторов при их наличии. Удаляли из области ключично-стернального сочленения все интерпонирующие ткани и визуализировали ключично-стернальное сочленение. При значительном повреждении суставного диска производили его удаление. В случае наличия костно-хрящевых разрастаний и деформации стернального конца ключицы производилась его корригирующая моделирующая остеотомия. Выполняли вправление вывиха, размещали на ключице и грудице выполненный с учетом их анатомического строения фигурный фиксирующий элемент в виде плоской пластины со скругленными выступами в форме «ушек». Причем в теле пластины фиксирующего элемента и в его «ушках» были выполнены сквозные отверстия для фиксации элемента на ключице и грудице. Фигурный фиксирующий элемент был выполнен из биологически совместимого металлического материала, в качестве которого использовали листовый материал толщиной 0,8-1,2 мм с высокой прочностью при достаточной пластичности, например, сплавов титана или нержавеющей стали. Плоский фиксирующий элемент был выполнен Т-образной, Г-образной или Y-образной формы и производили его размещение при фиксации своей Т-образной, Г-образной или Y-образной частью на грудице (рис.2). В ряде случаев использовались фиксирующие элементы другой формы, отвечающие требованиям фиксации предложенной методике (фигурные пластины в форме буквы Ж, отмоделированные пластины для пяточной кости) (рис.2).

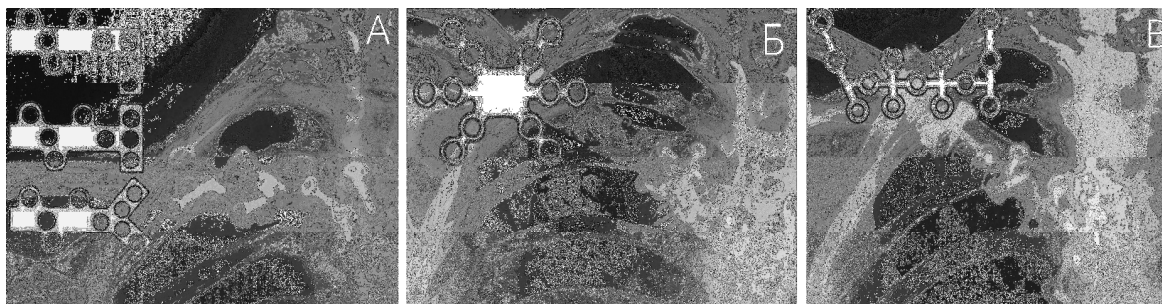




Рис. 2. Внешний вид фиксирующих элементов: А) Г, Т, У – образные пластины; Б) Ж-образная пластина; В) отмоделированная пластина для пяточной кости

Затем «ушки» фиксирующего элемента загибали по верхнему и нижнему краю ключицы. Выполняли фиксацию пластины на ключице проведением через отверстия в «ушках» и теле фиксирующего элемента, а также через тело ключицы кортикальных винтов в сагиттальной и фронтальной плоскостях в количестве 5-6 штук. Затем размещенную на груди часть фиксирующего элемента закрепляли на груди спонгиозными винтами в количестве 3-4 штук. Послеоперационную рану ушивали послойно наглухо с наложением асептической повязки.

Верхняя конечность фиксировалась в повязке типа Дезо. Ранняя реабилитация пациента – ЛФК, выполнение активных и пассивных движений оперированной верхней конечностью с третьих суток после операции. Снятие швов на 12-14 сут. с момента операции. Съёмная внешняя иммобилизация в ортезе типа Дезо до 1 мес., далее – продолжении реабилитации пациента.

При оценке результатов лечения учитывались клинические, функциональные и рентгенологические показатели через 3 и 12 мес. после оперативного лечения. Оценивался объем движений, функция верхней конечности, стабильность фиксации стернально-ключичного сочленения, удовлетворенность пациента функциональным и косметическим результатом. На рентгенограммах оценивалось соотношение анатомии стернально-ключичного сочленения, положение фиксатора. Результаты оценивались по шкале DASH ( Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure) и модифицированному опроснику Constant-Murley Shoulder (табл.) [1].

Таблица. Модифицированный опросник Constant-Murley Shoulder

Боль	Баллы
Нет	0
При значительных физических нагрузках	1
При физиологических физических нагрузках	2
При минимальных нагрузках или в покое	3
Ограничение движений в смежных суставах	
Ограничений нет	0
Ограничения, не препятствующие привычному образу жизни и профессиональной деятельности	1
Ограничения, приводящие к изменению привычного образа жизни	2
Грубые ограничения	3
Состояние мягких тканей	
Норма, «обычный» послеоперационный рубец	0
Лёгкая припухлость, отёк, увеличивающиеся после физической нагрузки	1
Отёк в покое	2
Гипертрофированный послеоперационный рубец, мацерация кожи	3
Удовлетворённость косметическим результатом	
Да	0
Нет	1
Психологический комфорт	
Да	0
Нет	1
Онемение в области ключицы или по переднее-верхней поверхности плеча	
Да	0
Нет	1
Итого	

Примечание. Результаты анкетирования демонстрировали оценку пациентом своего состояния и интерпретировались следующим образом: 0-3 балла – хорошо; 3-6 баллов – удовлетворительно; 7 и более баллов – неудовлетворительно

### Описание клинического случая

Пациент Г., 24 года. Травму получил в феврале 2015 на тренировке по борьбе. По месту травму установлен диагноз переднего вывиха стернального конца обеих ключиц, произведено закрытое вправление вывихов, верхние конечности иммобилизованы гипсовой повязкой на 3 нед. В дальнейшем пациент проходил курсы реабилитации. Обратился в ЦИТО в марте 2015 г. с жалобами на болевой синдром, нестабильность и рецидивирующие вывихи стернального конца ключицы с обеих сторон. 19 марта 2015 г. с обеих сторон выполнено оперативное вмешательство по предлагаемой методике (рис. .3).



Рис. 3. Пациент Г., 24 года. Двусторонний передний вывих стернального конца ключицы. Рентгенограммы до и после оперативного лечения

На третий день после оперативного лечения приступил к реабилитационным мероприятиям. Швы сняты на 12 сут. после операции (рис. 4).

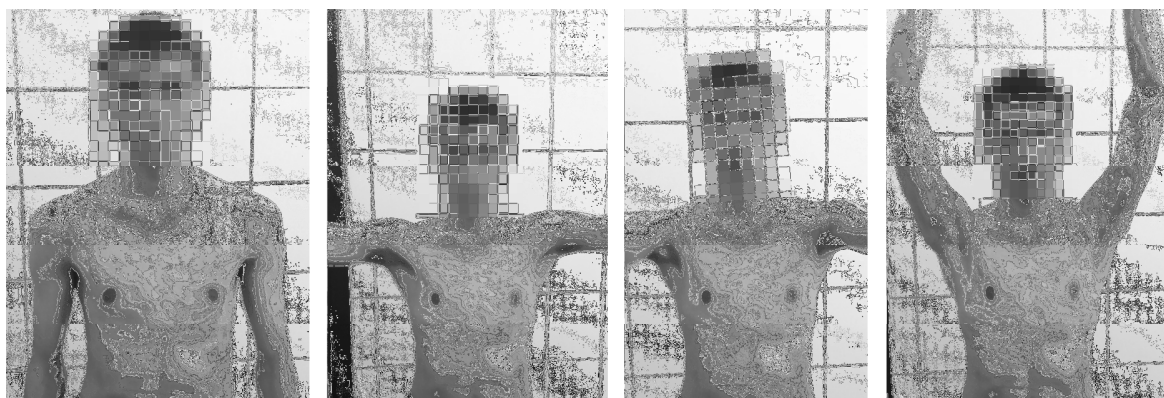


Рис. 4. Пациент Г., 24 года. Двусторонний передний вывих стернального конца обеих ключиц. Движения и внешний вид пациента на 12 сут. после операции. Швы сняты. На контрольном осмотре через 3 мес. после операции – полный объём движений, отсутствие нестабильности стернально-ключичного сочленения, хороший косметический результат. Пациент вернулся к труду через 1 мес., к занятию спортом в привычном объёме через 1 год после операции.

### Результаты исследования и их обсуждение

Ближайшие и отдаленные результаты прослежены от 3 до 12 мес. По окончании наблюдения у 36 пациентов послеоперационные результаты по шкале DASH расценены как отличные. Все пациенты были удовлетворены функциональным результатом (полный объём движений верхней конечности без признаков нестабильности стернально-ключичного сочленения, отсутствие болевого синдрома), вернулись к привычному образу жизни и труду за 1-3 мес., занятиям спортом в привычном объёме за 1-1,5 года. На контрольных рентгенограммах, которые выполнялись на следующие сутки после операции и через 3 мес. после операции – правильное соотношение в стернально-ключичном сочленении, стабильность фиксации.

У 35 пациентов результаты по Модифицированному опроснику Constant-Murley Shoulder оценены как хорошие, 1 результат оценен как удовлетворительный ввиду формирования гипертрофированного рубца, который доставлял пациентке 25 лет психологический дискомфорт. Неудовлетворительных результатов не было.

При лечении описанным методом не требуется, но и не исключается возможность удаления металлофиксатора. За период в среднем 12 мес. формируются плотные соединительные ткани, стабилизирующие сочленение в правильном положении, что позволяет выполнить удаление фиксирующей пластины. По желанию пациентов, удаление пластины производилось в 2 случаях, средний срок наблюдения после удаления пластины составил около 10 мес., рецидива нестабильности не было.

В случае наблюдения пациента А. 35 лет с полным вывихом левой ключицы после открытого вправления вывиха, фиксации стернально-ключичного сочленения пластиной, фиксации акромиально-ключичного сочленения крючковой дной пластиной, жалобы на боли в области

акромиального отростка лопатки и левого плечевого сустава у пациента возникли через 12 месяцев после оперативного лечения. Производилось удаление крючковидной пластины, субакромиальная декомпрессия плечевого сустава, консервативное лечение. Удаление фиксатора стернально-ключичного сочленения не производилось, функция конечности полная, отсутствует болевой синдром.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективном оперативном лечении и реабилитации пациентов, что подтверждается низким процентом послеоперационных осложнений, отличными функциональными результатами, восстановлением анатомической целостности грудино-ключичного сочленения, надёжностью и стабильностью фиксации сочленения, возможностью проведения ранней и скорейшей реабилитации пациента. Кроме того, предложенный способ обеспечивает хороший косметический эффект.

Анализируя собственный опыт и данные литературы, фиксаторы для оперативного лечения нестабильности стернально-ключичного сочленения должны соответствовать ряду требований, таких как достаточная пластичность материала для предупреждения перелома конструкции, стабильность фиксации для предупреждения миграции конструкции и несостоятельности фиксации, возможность раннего начала движений и скорейшей реабилитации пациента [4]. Этими свойствами обладает предлагаемый метод.

Методики оперативного лечения, при которых в качестве фиксаторов используются спицы, неудобны тем, что требуют дополнительной продолжительной внешней иммобилизации для профилактики возможной миграции фиксирующих элементов, что существенно удлиняет сроки реабилитации пациента [6, 13]. При фиксации сочленения, когда спицы не погружаются под кожные покровы, требуются перевязки мест вхождения спиц, что неудобно для пациента, появляется необходимость посещения травмпунктов и поликлиник для перевязок, а также сопровождается рисками гнойно-воспалительных осложнений [3]. Пластика ауто сухожилием, лавсанопластика, пластика другими искусственными материалами может сопровождаться гнойно-воспалительными осложнениями, отторжением трансплантатов, рецидивом нестабильности сочленения, образованием гипертрофированных рубцовых тканей в области оперативного вмешательства, что может повлиять на косметический результат. Пластины являются оптимальным методом выбора при фиксации грудино-ключичного сочленения, но крайне важны технические и качественные характеристики конструкции и материала из которого она произведена [8, 10]. Использование в качестве фиксаторов пластин может сопровождаться усталостными переломами, нестабильностью и миграцией конструкций, учитывая довольно высокую подвижность грудино-ключичного сочленения.

Метод, характеризующийся высокой степенью стабильности фиксации, дополненный фиксацией акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной, предпочтителен для лечения полных вывихов ключицы. Противопоказаниями для предложенного метода лечения является тяжелое соматическое состояние пациента в стадии декомпенсации, инфекционно-воспалительные процессы в стадии обострения.

## Выводы

1. Метод обеспечивает восстановление анатомической целостности стернально-ключичного сочленения; надёжную и стабильную фиксацию стернально-ключичного сочленения; возможность проведения ранней реабилитации пациента, тем самым сокращая время нетрудоспособности; хороший косметический эффект, исключая деформацию подлежащих мягких тканей; не требует, но и не исключает возможности удаления фиксатора в будущем.
2. Метод предпочтителен для лечения полных вывихов ключицы за счёт дополненной фиксации акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной, а благодаря пластичности фиксатора сводит к минимуму риски перелома и миграции металлоконструкции.

## Литература (references)

1. Айрапетов Г. А. Анатомическое обоснование миниинвазивного остеосинтеза переломов тела ключицы: Дис. ... канд. мед. наук. – М, 2014. – 105 с. [Airapetov G. A. Anatomicheskoe obosnovanie miniinvazivnogo osteosinteza perelomov tela klyuchicy. (kand. dis). Anatomic substantiation of miniinvasive osteosynthesis of clavicle fractures (Candidate thesis) – Moscow, 2014. – 105 p. (in Russian)]
2. Брагин В.Б. Применение фиксаторов с памятью формы для лечения повреждений ключицы: Дис...канд.мед.наук. – СПб, 2004 г. – 126 с. [Bragin V.B. *Primenenie fiksatorov s pamyat'yu formy dlya*

- lecheniya povrezhdenij klyuchicy. (kand. dis). The use of fixators with shape memory for the treatment of clavicle injuries (Candidate thesis) – Saint-Petersburg, 2004. – 126 p. (in Russian)]*
3. Карапетян Г.С. Методы коррекции оперативной агрессии в комплексном лечении ортопедической патологии: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009 г. – 90 с. [Karapetyan G.S. *Metody korrekcii operativnoj agressii v kompleksnom lechenii ortopedicheskoy patologii. (kand. dis). Karapetyan G.S. Methods of correction of operative aggression in complex treatment of orthopedic pathology (Candidate thesis) – Moscow, 2009. – 90 p. (in Russian)]*
  4. Кесян Г.А., Самков А.С., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Способ фиксации ключично-стернального сочленения при вывихе ключицы // Патент РФ на изобретение № 2402299. Опубликовано 27.10.2010. Бюллетень №30. [Kesyana G.A., Samkov A.S., Karapetyan G.S., SHajkevich A.V. *Sposob fiksacii klyuchichno-sternal'nogo sochleneniya pri vyvihe klyuchicy. The method of fixation the sternoclavicular joint for the dislocation of the clavicle // Patent of Russian Federaion N2402299. Publication 27.10.2018. Bulletin N30 (in Russian)]*
  5. Armstrong A.L., Dias J.J. Reconstruction for instability of the sternoclavicular joint using the tendon of the sternocleidomastoid muscle // The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. – 2008. – N5. – P. 610-613.
  6. Ballas R., Bonnel F. Endopelvic migration of a sternoclavicular K-wire. Case report and review of literature // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research – 2012. N1. – P. 118-121.
  7. Boesmueller S., Wech M., Tiefenboeck T.M. et al. Incidence, characteristics, and long-term follow-up of sternoclavicular injuries: An epidemiologic analysis of 92 cases // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2016. – N2. – P. 289-295.
  8. Franck W.M., Siassi R.M., Hennig F.F. Treatment of posterior epiphyseal disruption of the medial clavicle with a modified Balser plate // The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. – 2003. – N5. – P. 966-968.
  9. Goost H., Kabir K., Burger C. et al. Surgical treatment of sternoclavicular joint instability with tenodesis // Operative Orthopädie Und Traumatologie. – 2015.– N4. – P. 369-375.
  10. Hwang W.J., Lee Y., Yoon Y.S. et al. Surgical Treatment of Sternoclavicular Joint Dislocation Using a T-plate // Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – N3. – P. 221-223.
  11. O'Reilly-Harbidge S.C., Balogh Z.J. Three-point suture anchor repair of traumatic sternoclavicular joint dislocation // ANZ Journal of Surgery. – 2013. – N11. – P. 883-886.
  12. Tepolt F., Carry P.M., Heyn P.C., Miller N.H. Posterior sternoclavicular joint injuries in the adolescent population: a meta-analysis // The American Journal of Sports Medicine. – 2014. – N10. – P. 2517-2524.
  13. Venissac N., Alifano M., Dahan M., Mouroux J. Intrathoracic migration of Kirschner pins // The Annals of Thoracic Surgery. – 2000. – N6. – P. 1953-1955.
  14. Willinger L., Schanda J., Herbst E. Outcomes and complications following graft reconstruction for anterior sternoclavicular joint instability // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. – 2016. – N12. – P. 3863-3869.
  15. Wirth M.A., Rockwood Jr. C.A. Acute and chronic traumatic injuries of the sternoclavicular joint // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons – 1996. – N5.– P. 268-278.

### Информация об авторах

*Кесян Гурген Абаенович* – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, заведующий отделением ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: kesyan.gurgen@yandex.ru

*Уразильдеев Рашид Загидуллович* – доктор медицинских наук, врач травматолог-ортопед, ведущий научный сотрудник отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: rashid-uraz@rambler.ru

*Карапетян Григорий Сергеевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: dr.karapetian@mail.ru

*Арсеньев Игорь Геннадьевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: igo23602098@yandex.ru

*Дан Иван Манвелович* – врач травматолог-ортопед отделения детской ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова». E-mail: dr.dan@list.ru

*Шуйский Артём Анатольевич* – аспирант отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: shuj-artiom@mail.ru

УДК 616.71-007.234-006.6-053-08

## ОСОБЕННОСТИ СНИЖЕНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Крутикова Н.Ю., Юденкова О.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 241019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель** исследования – изучить особенности снижения костной прочности у детей, перенесших разные виды онкологического заболевания.

**Методика.** В ходе исследования осмотрено 271 ребенок в возрасте 5-15 лет, находившихся в ремиссии. Проанализированы их истории болезни, собран анамнез жизни и заболевания. Проведен объективный осмотр, произведен анализ заключений узких специалистов, а также инструментальное обследование состояния костной прочности методом количественного ультразвукового исследования.

**Результаты.** У детей, перенесших гематоонкологию, чаще выявлены переломы в анамнезе (20,9%), а также признаки парестезий (17,3%), чем у детей, перенесших нейроонкологию (5,8% и 9,4% соответственно). Установлено, что дети нейроонкологического профиля заболеваний имеют показатели костной прочности достоверно ниже, чем дети гематоонкологического профиля (соответственно 6,7%, z-score = -3,6±1,1 и 11,3%, z-score = -2,5±1,2, p=0,03). Выявлено, что пик снижения костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, регистрируется на втором году после окончания лечения.

**Заключение.** Зная закономерности снижения костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, необходимо проведение ранней диагностики и коррекции данного осложнения. Что поможет улучшить результаты лечения онкологического заболевания и повысит качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** дети, прочность костной ткани, онкологические заболевания

## URGENCY OF THE PROBLEM OF REDUCING THE STRENGTH OF BONES IN CHILDREN WITH ONCOPATHOLOGY

Krutikova N. Yu., Yudenkova O.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 241019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the features of bone loss in children who have had cancer.

**Methods.** During the study we examined 271 children aged 5-15 years who were in remission. We analyzed their case histories, history of life and disease. We performed objective examination, analysed the conclusions of narrow specialists. The level of bone strength was evaluated by quantitative ultrasound.

**Results.** Children who had hematooncology, had fractures in the anamnesis (20.9%) and paresthesia (17.3%) more often than children who had neurooncology (20.9% and 17.3% respectively). In children with neuro-oncological profile disease the indicators of bone strength are significantly lower than in children of the hematological profile (6.7%, z-score = -3.6±1.1 and 11.3%, z-score = -2.5±1.2, p=0.03, respectively). The greatest decrease in bone strength was observed in 2 years after the end of treatment.

**Conclusions.** Knowing the patterns of bone strength reduction in children who have had cancer, it is necessary to conduct early diagnosis and correction of this complication. That will help improve the results of treatment of cancer and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** children, bone strength, oncology

### Введение

В последние годы применение современных режимов терапии для детей с отдельными формами гемобластозов улучшило общую выживаемость пациентов до 95% [5]. Рост данных показателей делает актуальным изучение комплексной реабилитации детей с целью минимизации последствий

химиолучевого лечения. Агрессивная противоопухолевая терапия приводит в отдаленном периоде к углублению метаболических и структурных изменений в органах и тканях [8]. У подавляющего большинства детей после проведения специального лечения сохраняются изменения со стороны органов и систем различной степени выраженности. Это обусловлено тем, что химиолучевая терапия не только блокирует процессы бурного деления патологических клеток, но и вызывает необратимое повреждение и гибель клеток здоровых тканей. К сожалению, негативное влияние мощного лечения не может быть изолированным и затрагивает все органы и системы [1, 7].

Формирование костно-мышечной системы у детей сопровождается интенсивным ростом скелета, многократной перестройкой структуры костной ткани, накоплением пиковой костной массы, обуславливающей костную прочность в дальнейшем. Это способствует повышению чувствительности костно-мышечной системы к неблагоприятным воздействиям, в данном случае – к получаемой специфической терапии [4]. Также многие пациенты имеют патологию желудочно-кишечного тракта после специфической терапии (функциональные нарушения желудка, хронический гастродуоденит, дисфункцию билиарного тракта), что провоцирует еще большее нарушение всасывания минеральных веществ, а соответственно, к неспособности восстановления костной прочности. Интенсивное лечение ведет также к расстройству кальций-фосфорного гомеостаза и отклонениям от нормы маркеров ремоделирования костной ткани [6].

Дефицит костной прочности может приводить к различным последствиям. Это и системное заболевание скелета, влекущее повышение риска переломов (он увеличивается при уменьшении минеральной плотности кости на 13-23%), и риск развития остеопороза в будущем (остеопороз занимает 4-е место в России среди причин инвалидности и смертности населения) [3]. Другие патологические состояния и заболевания: системный остеопороз, мышечная гипотрофия, деформирующие дорсопатии (нарушение осанки и сколиоз), переломы, аваскулярный некроз, контрактуры суставов – могут усугублять развитие токсического поражения костной ткани под воздействием противоопухолевой терапии. Онкология сама по себе является причиной снижения костной прочности. Так как лейкозные клетки при инфильтрации костей секретируют паратиреоидный гормон и пептид, родственные паратиреоидному гормону, которые стимулируют резорбцию кальция из костной ткани [8].

Также различные группы химиотерапевтических препаратов (кортикостероиды, метотрексат, алкилирующие агенты) напрямую и косвенно влияют на дефицит костной прочности. Кортикостероиды ингибируют образование новой костной ткани, угнетая резорбцию остеокластов. Также они ингибируют  $1\alpha$ -гидроксилирование витамина D, что ведет к уменьшению усвоения кальция в кишечнике. Высокие дозы преднизона ( $\geq 20$  г/м<sup>2</sup>) являются фактором риска остеопении у пациентов со злокачественной лимфомой. Метотрексат супрессирует активность остеобластов, но стимулирует пополнение рядов остеокластов, поэтому формирование костной ткани замедляется, а ее резорбция ускоряется. Причем при превышении общей дозы метотрексата более 4 г/м<sup>2</sup> повышается риск остеопении и невозможности восстановления нормальной минеральной прочности костей после завершения терапии препаратом [2, 3, 9].

Целью исследования явилось изучить особенности снижения костной прочности у детей, перенесших разные виды онкологических заболеваний.

## Методика

В ходе исследования было осмотрено 271 ребенок в возрасте 5-15 лет, находившихся в ремиссии. Были проанализированы их истории болезни, собран анамнез жизни и заболевания. Состояние опорно-двигательной системы оценивали методом объективного осмотра, анализа заключений узких специалистов. Уровень костной прочности оценивался методом количественного ультразвукового исследования.

Скорость прохождения ультразвуковой волны вдоль кортикального слоя кости (Speed of sound – SOS) в абсолютных значениях (SOS, m/sec) или в виде интегрального показателя (SOSZ-score). Z-score выражается в единицах стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Z-score – это разница фактического значения SOS конкретного ребенка по отношению к величине SOS для данного возраста и пола референсной базы прибора. С целью исключения гипердиагностики случаев снижения прочности кости рекомендуется использовать национальные референсные базы. Нормальные показатели SOS колеблются от  $-1\sigma$  до  $+1\sigma$ . Если у ребенка имеет место снижение костной прочности ниже  $-1\sigma$  в двух точках, степень которого нарастает в течение года, или ниже  $-2\sigma$  хотя бы в одной точке, ребенку показано проведение углубленного обследования.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel for Windows 8. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы Me и верхнего и нижнего квартилей. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна-Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла.

### Результаты исследования и их обсуждение

По типу онкологии пациенты были разделены на следующие группы: 1-я – было перенесено гематоонкологическое заболевание (n=133, 49,1%), 2-я – нейроонкологическое (n=138, 50,9%). Пациенты, имевшие гематоонкологические диагнозы, получали специальную терапию: полихимиотерапию (n=118, 88,7%), комбинированную (n=13, 9,8%), комплексную (n=2, 1,5%). Пациенты, имевшие нейроонкологические диагнозы имели такие виды терапии, как: полихимиотерапия (n=9, 6,1%), оперативное лечение (n=39, 28,2%), комбинированное (n=33, 23,4%), комплексную (n=57, 42,2%). Признаки парестезии (жалобы на боли, чувство дискомфорта в конечностях, судороги, чувство «мурашек» в нижних конечностях, особенно в ночное время) чаще выявлялись у детей 1-й группы (n=23, 17,3%), чем у детей 2-й группы (n=13, 9,4%) (p<0,05). Установлено, что в анамнезе у детей, перенесших заболевания гематоонкологического профиля чаще наблюдались переломы (29 -20,8%), чем у детей нейроонкологического профиля (8-5,8%) (p<0,05). По результатам количественной ультрасонометрии, умеренное снижение костной прочности в конечностях чаще наблюдалось во 2-й группе (n=57, 41,3%, z-score= -1,6±0,6), чем в 1-й (n=38, 28,6%, z-score = -1,4±0,4, p=0,04). Выраженное снижение также чаще встречалось у детей, перенесших нейроонкологию (n=23, 16,7%, z-score= -3,6±1,1), чем у детей, перенесших гематоонкологию (N= 15, 11,3%, z-score= -2,5±1) (p=0,03). Установлено, что пик снижения костной прочности, в зависимости от длительности ремиссии пациентов. На рисунке показано снижение показателей z-score на втором году ремиссии.

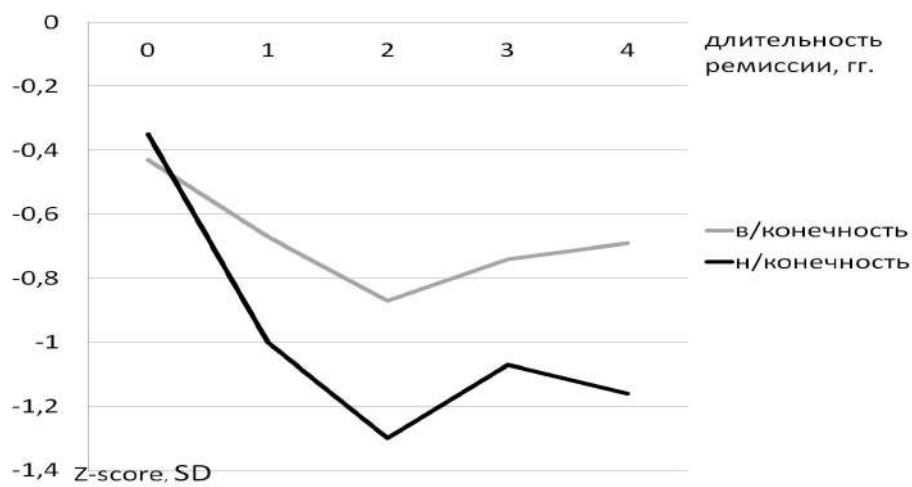


Рис. Нарушение формирования костной ткани в зависимости от длительности ремиссии. 1-я группа – верхняя конечность, 2-я группа – нижняя конечность

У детей крайне выражена чувствительность костно-мышечной системы в период её формирования к неблагоприятным факторам среды [4, 6]. В нашем исследовании видно, что в случае детей, перенесших онкологию, действующим отрицательным фактором являлась специфическая терапия, которая влияла перестройку структуры костной ткани, накопление пиковой костной массы, что обусловило снижение костной прочности у детей в период ремиссии. Согласно данным литературы [9], второй год после окончания специфического лечения онкологического заболевания, является наиболее критичным периодом выявления нарушений минерализации костной ткани. Это подтверждается нашими данными (рис.).

## Заключение

У детей, перенесших гематоонкологию, чаще выявлены переломы в анамнезе (20,9%), а также признаки парестезий (17,3%), чем у детей, перенесших нейроонкологию (5,8% и 9,4% соответственно). Установлено, что дети нейроонкологического профиля заболеваний имеют показатели костной прочности достоверно ниже, чем дети гематоонкологического профиля (соответственно 6,7%, z-score = -3,6±1,1 и 11,3%, z-score = -2,5±1,2, p=0,03). Выявлено снижение костной прочности у детей, перенесших онкологическое заболевание, особенно на втором году после окончания лечения. Ранняя диагностика и лечение осложнений со стороны костно-мышечной системы, мультидисциплинарная реабилитация данных пациентов – главные факторы улучшения результатов лечения, коррекции сопутствующей патологии, повышения качества жизни и снижения инвалидизации детей, излеченных от злокачественных новообразований. Своевременно начатая реабилитация может обеспечить снижение преждевременной смертности излеченных в детстве молодых людей и взрослых от осложнений противоопухолевой терапии.

## Литература (references)

1. Жуковская Е.В., Спичак И.И. Метаболический синдром у детей и подростков со злокачественными новообразованиями // Онкопедиатрия. – 2015. – Т.2, №3. – С. 266-267. [Joukovskaja E.V., Spichak I.I. // *Onkopediatriya*. Oncopediatrics. – 2015. – N3. – P. 266-267. (in Russian)]
2. Крутикова Н. Ю. Роль количественной ультрасонометрии в оценке возрастных показателей костной прочности у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т.7, №1. – С. 11-16. [Krutikova N.Yu. // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. Practical Pediatrics. – 2012. – N1. – P 11-16. (in Russian)]
3. Свешников А. А., Астапенков Д. С. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов // Гений ортопедии. – 2010. – №2. – С. 85-90. [Sveshnikov A.A., Astapenkov D.S. // *Genij ortopedii*. Genius of orthopedics. – 2010. – N2. – P 85-90. (in Russian)]
4. Смирнов Д.С., Карпова М.И., Спичак И.И. и др. Оценка состояния периферической нервной системы с помощью стимуляционной электромиографии у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию винкристином // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т.6, №3. – С. 58-59. [Smirnov D.S., Karpova M.I., Spichak I.I. *Nervno-myshechnye bolezni*. Neuromuscular diseases. – 2016. – N3. – P. 58-59. (in Russian)]
5. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями // Вестник восстановительной медицины. – 2015. - №1. - С. 7-15 [Tseytlin G.Y., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. // *Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny*. Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2015. – N1. – P. 7-15. (in Russian)]
6. Bellini G., Di Pinto D., Tortora C. et al. The Role of Mifamurtide in Chemotherapy-induced Osteoporosis of Children with Osteosarcoma [Electronic resource] // *Current Cancer Drug Targets*. – 2017. – V.7, N7. – P. 650-656.
7. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. et al. Approach for Classification and Severity grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort [Electronic resource] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2016. – URL: 10.1158/10559965.EPI-16-0812.
8. Meadows A.T., Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequelae in survivors of childhood cancer // *Status of the curability of childhood cancer* / Ed. by V. Eysp, M. Sullivan. – New York: Raven Press, 1980. – P. 263-276.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer. – Edinburgh: SIGN, 2013. (SIGN publication no. 132)

## Информация об авторах

Крутикова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krutnad@mail.ru

Юденкова Ольга Андреевна – клинический ординатор кафедры физической культуры, ЛФК и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olya.tikhonova.sm@gmail.com



УДК 616.127-005.8:618.173

## ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА И ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

© Царева В.М., Новицкий Н.И., Евсеев А.В., Иванишкина Е.В., Сундукова К.А.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить эктопическую активность миокарда и вегетативную регуляцию сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в постменопаузе.

**Методика.** Обследована 141 женщина с хроническими формами ИБС в постменопаузе (средний возраст  $64,9 \pm 7,8$  лет). Из них 98 женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями (первая группа) и 43 пациентки с ИБС без желудочковых аритмий (вторая группа). Первая группа разделена на подгруппы: 1А – ЖА высоких градаций ( $n=37$ ) и 1В – ЖА низких градаций ( $n=61$ ). Пациенткам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-04-8 (м)», Инкарт, Россия) с оценкой нарушений ритма сердца и временного анализа вариабельности сердечного ритма. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6,0.

**Результаты.** ЖА низких градаций выявлены у 61 женщины (62,2%). Большею частью аритмии низких градаций были обусловлены I классом. При этом у 37 (37,8%) пациенток желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре этой аритмии преобладала полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия (III и IVB градация). У градация выявлена у 6,1% больных и представлена неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии. У большинства женщин I и II групп (93,9% и 95,3%) регистрировались наджелудочковые аритмии (НЖА). Достоверных различий между группами по выявляемости НЖА низких и высоких градаций получено не было. В 1А подгруппе показатель SDNN на 15% ниже по сравнению с женщинами II группы ( $109,3 \pm 21,5$  мс и  $128,6 \pm 23,8$  мс соответственно) и на 13,5% меньше по сравнению с пациентками 1В подгруппы ( $126,3 \pm 22,4$  мс); ( $p < 0,016$ ). Значимые различия ( $p < 0,016$ ) определены и по параметру PNN50 (у женщин в 1А подгруппе показатель на 48,4% ниже по сравнению с пациентками без ЖА ( $3,3 \pm 2,6\%$  и  $6,4 \pm 2,5\%$ )). Достоверных различий по параметрам SDNN, SDANN, PNN50 и RMSSD между 1В подгруппой и II группой не было.

**Заключение.** У 37,8% пациенток с ИБС в постменопаузе желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре аритмии преобладает полиморфная одиночная и полиморфная парная желудочковая экстрасистолия (III и IVB градация). Наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается в группе пациенток с ЖА 3 и выше градации.

**Ключевые слова:** ИБС, женщины, постменопауза, желудочковые аритмии, вариабельность сердечного ритма

## ECTOPIC ACTIVITY OF MYOCARDIUM AND AUTONOMIC REGULATION OF CARDIAC FUNCTION IN WOMEN WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN POSTMENOPAUSE

Tsareva V.M., Novitskiy N.I., Evseev A.V., Ivanishkina E.V., Sundukova K.A.

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

### Abstract

**Objective.** To study ectopic activity of myocardium and autonomic regulation of cardiac function in women with coronary artery disease (CAD) in postmenopause.

**Methods.** We examined 141 postmenopausal women with chronic forms CAD (mean age  $64.9 \pm 7.8$  years). The first group included 98 women with CAD and ventricular arrhythmias (VA) and the second group – 43 patients with coronary artery disease without ventricular arrhythmias. The first group was divided into subgroups: 1A – high grade VA ( $n=37$ ) and 1B – low-grade VA ( $n=61$ ). The patients underwent holter monitoring of the ECG (“Cardiotechnics-04-8 (m)”, Inkart, Russia), with assessment of cardiac arrhythmias and time analysis of heart rate variability. The statistical data were processed using the STATISTICA 6.0 software package.

**Results.** Low grade VA were found in 61 women (62.2%). Lower grade arrhythmias were class I. At the same time, in 37 (37.8%) patients, ventricular ectopic activity was represented by high grade arrhythmias.

The structure of this arrhythmia was dominated by a single polymorphic (14.3%) and polymorphic pair (12.2%) ventricular extrasystoles (III and IVB gradation). V gradation was detected in 6.1% of patients and presented by unstable paroxysms of ventricular tachycardia. Most women of groups I and II (93.9% and 95.3%) had supraventricular arrhythmias (SA). In subgroup 1A the SDNN index is 15% lower compared to women of group II ( $109,3 \pm 21,5$  ms and of  $128,6 \pm 23,8$  ms, respectively) and 13.5% less compared to patients of subgroup 1B ( $126,3 \pm 22,4$  ms); ( $p < 0,016$ ). Significant differences ( $p < 0,016$ ) were also found in the parameter PNN50 (in women in subgroup 1A the index was 48.4% lower compared to patients without MS ( $3,3 \pm 2,6\%$  and  $6,4 \pm 2,5\%$ ). There were no significant differences in the SDNN, SDNN, PNN50 and RMSSD parameters between the IB subgroup and group II.

**Conclusions.** In 37.8% of postmenopausal women with CAD, ventricular ectopic activity is represented by high-grade arrhythmias. Single polymorphic and polymorphic pair ventricular extrasystoles (III and IVB gradation) dominate in the structure of the arrhythmias. The most pronounced vegetative disbalance is found in the group of patients with VA III and above gradation.

*Keywords:* coronary artery disease, women, postmenopause, ventricular arrhythmias, heart rate variability

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и у женщин и у мужчин, но в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) женщин умирает больше, чем мужчин [6]. За последние несколько десятилетий в развитых странах смертность от ИБС среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%. У женщин, к сожалению, положительной тенденции не наблюдается [14]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении ИБС, больные коронарной болезнью умирают внезапно примерно в половине случаев, 75-80% внезапной сердечной смерти приходится на ИБС [10]. В клинических исследованиях показано, что повышенная симпатическая активность увеличивает электрическую нестабильность миокарда, тогда как парасимпатические влияния оказывают противоположное действие. Vigger с соавторами выявили, что показатели ВСП у здоровых субъектов значительно выше, чем у субъектов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. И эта разница тем значительней, чем меньше времени со времени инфаркта прошло [4]. Многими авторами определено, что ритмы с малой вариабельностью являются мощными прогностическими показателями аритмических событий и смертности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и у пациентов с сердечной недостаточностью [8, 12, 13]. Голухова Е.З. с соавт. (1997) при обследовании больных с ИБС во время приступа пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардии отмечали незначительное снижение общей ВСП и резкое снижение низкочастотной составляющей спектра. Нейро-гуморальная система характеризуется многоступенчатостью и сложностью регуляции, поэтому полученные в различных исследованиях данные являются зачастую противоречивыми.

Целью исследования явилось изучение эктопической активности миокарда и вегетативной регуляции сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе.

## Методика

Обследована 141 женщина с хроническими формами ИБС в постменопаузе (средний возраст  $64,9 \pm 7,8$  лет). Из них 98 женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями (первая группа) и 43 пациентки с ИБС без желудочковых аритмий (ЖА) или аритмиями, не превышающие допустимые физиологические пределы: редкие – менее 50 в сут. (по данным суточного мониторирования ЭКГ) одиночные желудочковые экстрасистолы, отсутствие полиморфных, политопных, парных, групповых экстрасистол, пароксизмов ЖТ или ФЖ (вторая группа). Первая группа разделена на подгруппы: 1А – ЖА высоких градаций ( $n=37$ ) и 1В – ЖА низких градаций ( $n=61$ ). Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС и её формами, длительности постменопаузы, процентному соотношению ХСН, уровню АД, лекарственной терапии и не имели достоверных различий.

В исследование не включались пациентки: с острыми формами ИБС; наличием других сердечно – сосудистых заболеваний (кардиомиопатии, миокардиты, гемодинамически значимые пороки сердца и др.); наличием гематологических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, тяжелых черепно-мозговых травм. Не допускалось присутствие у пациенток обострений хронических заболеваний, сахарного диабета, а также дыхательной, почечной и печёночной недостаточности, ХСН II Б и III стадии, ФК 3,4 NYHA. Из исследования были исключены пациентки, имеющие следующие нарушениями ритма и проводимости: синдром слабости синусового узла,

фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта и др.); наличие электрокардиостимулятора.

Для суточной регистрации ЭКГ использовали систему холтеровского мониторинга ЭКГ «Кардиотехника-04-8 (м)» (Инкарт, Россия). Для характеристики желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) использовалась классификация, разработанная В. Lown и М. Wolf и модифицированная М. Ryan, в соответствии с которой выделяли следующие градации: 0 – отсутствие желудочковых экстрасистол; I – редкие (не больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторинга); II – частые (больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторинга); III – полиморфные желудочковые экстрасистолы; IVA – мономорфные парные желудочковые экстрасистолы; IVB – полиморфные парные желудочковые экстрасистолы; V – желудочковая тахикардия (три или больше подряд ЖЭ с частотой выше 100 в 1 мин). ЖЭ III и выше градации расценивались как экстрасистолии высоких градаций. Наджелудочковые нарушения ритма нами были разделены по таким же критериям как желудочковые аритмии (для удобства представления материала и проведения статистического анализа полученных результатов). При наличии у пациентки одновременно несколько видов экстрасистол степень градации определялась по более тяжелому нарушению сердечного ритма.

Автоматически на 24-часовых участках ЭКГ определялись следующие показатели: SDNN(мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR. Показатель является интегральным и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, отражая, таким образом, суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; SDANN (мс) – стандартное отклонение средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени, которое позволяет оценить изменения ЧСС циклически с периодом более 5 мин.; PNN50 (%) – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); RMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR. Показатель характеризует активность парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Числовые данные представлены в форме среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (25-75\%)$ ) для признаков с распределением, отличным от нормального. Для установления взаимосвязи признаков применяли регрессионный анализ. Достоверной считалась разница при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе диагностического процесса важное значение отводится общеклиническому обследованию. Основой полноценного обследования можно считать тщательно собранный анамнез: больной рассказывает – врач слушает. Важна при этом полнота получаемой информации. В нашем исследовании 52 (53,1%) пациентки предъявляли жалобы аритмогенного характера. Из них 24 (46,2%) женщины отмечали сердцебиения, 20 (30,8%) пациенток беспокоили толчки и неровности в работе сердца, 12(23,1,1%) женщин указали на чувство замирания в области сердца. У 33(63,5%) обследуемых пациенток жалобы сочетались. Анализ дневников, заполняемых пациентками во время исследования, показал, что у 46 (88,5%) % женщин жалобы на аритмию были в период бодрствования (связаны с физической нагрузкой – у 24 (52,2%), с психоэмоциональным перенапряжением – у 12 (26,1%)), не удалось выявить провоцирующего фактора – у 10 (21,7%). Отмечали появление нарушений ритма в вечернее время в покое – 6 (11,5%) пациенток. У 46 (46,9%) женщин аритмии протекали бессимптомно. Таким образом, почти половина женщин с ИБС и ЖА вообще не предъявляли жалоб на аритмии, следовательно, субъективная оценка самочувствия не отражала характер нарушений ритма. Выявленный факт может свидетельствовать о том, что при наличии ИБС нарушения ритма сердца (НРС) у женщин часто протекают бессимптомно или манифестируются небольшими субъективными проявлениями. Таким образом, полученные в нашей работе данные свидетельствуют об относительно невысокой значимости жалоб пациенток и ЭКГ исследования в выявлении НРС. Однако наличие незначительной связи позволяет использовать эти показатели на первом этапе обследования больных.

Желудочковые аритмии являются одним из факторов, способным существенно осложнять течение и ухудшать прогноз больных ИБС. Представляло интерес изучить характер ЖА у женщин с ИБС в постменопаузе. Анализ структуры ЖА при ХМ ЭКГ в этой группе больных представлен в табл. 1. Из представленных в таблице данных видно, что ЖА низких градаций выявлены у 61 женщины (62,2%). Большой частью аритмии низких градаций были обусловлены I классом. При этом у 37

(37,8%) пациенток желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре этой аритмии преобладала полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия (III и IVB градация). Самая неблагоприятная в прогностическом плане V градация выявлена у 6,1% больных и представлена неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (от 4 до 16 комплексов QRS) продолжительностью от 3 до 14 с. Устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии продолжительностью более 30 с зарегистрировано не было.

Таблица 1. Структура желудочковых аритмий у пациенток с ИБС

Показатель	Пациентки с ИБС (n=98)	
	абс.	%
ЖЭ I градации	41	41,8
ЖЭ II градации	20	20,4
ЖЭ III градации	14	14,3
ЖЭ IV A градации	5	5,1
ЖЭ IV B градации	12	12,2
ЖЭ V градации	6	6,1

Примечание: ЖЭ – желудочковые экстрасистолы

Представляло интерес изучить распределение аритмий в течение суток, выделяя следующие циркадные типы: смешанный, дневной и ночной. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение желудочковых аритмий в течение суток

Желудочковые аритмии, (n=98)	Циркадный тип аритмий		
	Смешанный	Дневной	Ночной
Абс.	57	26	15
%	58,2#	26,5	15,3

Примечание: # p<0,001 – по сравнению с дневным и ночным типом ЖА

Результаты исследования показали, что ЖА значимо чаще регистрировались по смешанному циркадному типу по сравнению с дневным ( $\chi^2 = 20,1$ ; p<0,001) и ночным ( $\chi^2 = 38,7$ ; p<0,001). Дневной тип распределения аритмий был чаще, чем ночной ( $\chi^2 = 3,7$ ; p=0,05), но различия не достигли статистической значимости.

Представляло интерес проанализировать частоту выявления и структуру наджелудочковых аритмий у женщин с ИБС, имеющих желудочковые нарушения ритма по сравнению с группой пациенток с ИБС без ЖА. Изучение частоты наджелудочковых аритмий показало (табл. 3), что у большинства женщин как I, так и II групп регистрировались наджелудочковые аритмии. Достоверных различий между группами по выявляемости экстрасистолии низких и высоких градаций нами получено не было.

Таблица 3. Частота наджелудочковых аритмий у женщин ИБС в I и II группе

Показатели	I группа, n=98		II группа, n=43	
	абс.	%	абс.	%
Всего НЖЭ	92	93,9	41	95,3
НЖЭ низких градаций	36	36,7	18	41,8
НЖЭ высоких градаций	56	57,1	23	53,4

Примечание: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы

Сравнение структуры наджелудочковых аритмий представлено в табл. 4. Из полученных данных видно, что в группе женщин с ИБС и ЖЭ в структуре аритмий высоких градаций преобладали эпизоды наджелудочковой тахикардии. Сравнение эктопической активности миокарда между группами показало, что у женщин I группы чаще регистрировалась V градация (29,5%) по сравнению с пациентками II группы (16,3%), однако, различия не достигли статистической значимости (p>0,05). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС в постменопаузе регистрируются разные по структуре наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, часто сочетающиеся между собой и нередко протекающие бессимптомно. Выявление при ХМ ЭКГ наджелудочковых и желудочковых аритмий высоких градаций

свидетельствует о неблагоприятной в прогностическом плане эктопической активности миокарда у женщин с ИБС в постменопаузе.

Таблица 4. Структура наджелудочковых аритмий у женщин ИБС в I и II группе

Показатели	I группа, n=98		II группа, n=43	
	абс.	%	абс.	%
НЖЭ I градации	23	23,4	8	18,6
НЖЭ II градации	13	13,3	10	23,4
НЖЭ III градации	7	7,1	4	9,3
НЖЭ IYA градации	13	13,3	8	18,6
НЖЭ IYB градации	7	7,1	4	9,3
НЖЭ IYU градации	29	29,5	7	16,3

Примечание: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы

Сердце в норме получает как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию, при этом электрическая стабильность миокарда зависит от синергизма этих двух отделов вегетативной нервной системы. Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы может быть обусловлено усилением симпато-симпатических и симпатовагальных рефлексов [7]. Изменение геометрических свойств пораженного миокарда приводит к усилению афферентной симпатической стимуляции вследствие механического раздражения нервных окончаний и рефлекторному ослаблению парасимпатических влияний на сердце [11].

Клиническую значимость ВСР приобрела, когда было показано, что ВСР – важный и независимый предиктор смертности пациентов, перенесших инфаркт миокарда. T. Farrelletal провел крупное исследование по оценке возможности ВСР, ЭКГ высокого разрешения и фракции выброса левого желудочка в прогнозе возникновения угрожаемых желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Было обследовано в общей сложности 416 больных, перенесших инфаркт миокарда. В течение всего периода наблюдения, составившего 20 мес. было отмечено 24 аритмических эпизода (ВСС или пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии). Когда был проведен анализ прогностической значимости использовавшихся методов обследования оказалось, что ВСР имела наибольшую корреляцию как с фатальным и тахикардиями, так и с общей сердечно-сосудистой смертностью [5]. Хозяинова Н.Ю. и соавторы определили, что в группе больных артериальной гипертензией мужчин отмечено достоверное снижение показателей ВСР по сравнению с женщинами. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном вегетативном дисбалансе у мужчин при АГ [2]. Lakusic с соавторами исследовали ВСР у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в течение 3-х летнего периода наблюдения. Также как и у пациентов без АКШ, ВСР оказалась мощным предиктором внезапной и общей смертности ( $p=0,001$ ) [9]. Witte с соавторами показали, что у пациентов легочной гипертензией низкая ВСР была важным индикатором возникновения злокачественных аритмических событий [15]. В ходе исследования оценивались показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма у больных ИБС с ЖА и пациентками с ИБС без ЖА (табл. 5).

Таблица 5. Вариабельность ритма сердца у женщин ИБС в I и II группе ( $M \pm SD$ ); Me (P25;75)

Показатели	I группа, n=98	II группа, n=43	p
SDNN, мс	120,3±22,9	128,6±23,8	p>0,05
SDANN, мс	121,2 (112; 135)	117,3 (107; 128)	p>0,05
PNN50, %	3,8±2,3	6,4±2,5	p<0,01
RMSSD, мс	31,6±7,3	32,1±8,2	p>0,05

Как видно из таблицы 5, в группе больных с ИБС и ЖА показатель степени преобладания парасимпатического звена над симпатическим был значимо (на 37,7%) ниже по сравнению с группой женщин без ЖЭ. Означалась тенденция к снижению показателя SDNN в основной группе на 6,7 %, однако, различия были статистически не значимы. Другие параметры также достоверно не различались между группами.

Желудочковые аритмии 3 и выше градации (полиморфные, парные, групповые) на современном этапе рассматриваются как аритмии высоких градаций и относятся к категории жизнеугрожающей желудочковой аритмической активности. Поэтому мы разделили основную группу на 2 подгруппы. Сравнительный анализ показателей вариабельности ритма в изучаемых подгруппах представлен в табл. 6.

Таблица 6. Вариабельность сердечного ритма у женщин с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий ( $M \pm SD$ );  $Me$  (P25;75)

Показатели	IA подгруппа, n= 37	IB подгруппа, n=61	II группа, n= 43	p
SDNN, мс	109,3±21,5*#	126,3±22,4	128,6±23,8	p IA-II <0,01* pIA-IB<0,01#
SDANN, мс	119,8 (108;130)	123,6 (114;139)	117,3 (107; 128)	нд
PNN50, %	3,3±2,6*	4,3±2,1	6,4±2,5	p IA -II <0,01*
RMSSD, мс	29,2±7,3	31,7±8,0	32,1±8,2	нд

Примечание: применён анализ вариаций ANOVA по Краскелу-Уоллису. \* $p < 0,016$  – статистически значимые различия Ia подгруппы и II группы; # $p < 0,016$  – статистически значимые различия IA подгруппы и IB подгруппы

Следует отметить, что в группе женщин с ЖА высоких градаций показатель SDNN, характеризующий суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, был значимо ниже по сравнению с женщинами без желудочковых нарушений ритма (на 15%) и пациентками, имеющими желудочковую эктопическую активность низких градаций (на 13,5%). При этом достоверных различий между IB подгруппой и II группой не было. Значимые различия ( $p < 0,016$ ) нами определены и по параметру степени преобладания парасимпатического звена вегетативной регуляции над симпатическим. Так, у пациенток в группе с аритмиями 3 и выше градации показатель PNN50 на 48,4% ниже по сравнению с пациентками без ЖА. Однако, между подгруппами с нарушениями ритма (IA и IB) различия были статистически незначимы ( $p > 0,016$ ). Существенных различий в показателе стандартного отклонения средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени и параметра парасимпатической активности между тремя анализируемыми группами получено не было. Таким образом, группы пациенток без ЖА и экстрасистолией низких градаций достоверно не различаются между собой по вегетативной регуляции. Наиболее неблагоприятный симпатико-вагусный баланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковой экстрасистолией 3 и выше градации по В. Lown и М. Wolf в модификации М. Ryan. Это проявляется в снижении вариабельности сердечного ритма, связанное с угнетением парасимпатической активности и активацией симпатических влияний. Представляло интерес изучить зависимость градации ЖА от показателей временного анализа вариабельности ритма. Нами был проведён линейный регрессионный анализ. Линейной зависимости мы не обнаружили ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствует о том, что вегетативная нервная система является участником аритмических событий. Сердце в норме получает как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию, при этом электрическая стабильность миокарда зависит от синергизма этих двух отделов вегетативной нервной системы. Нарушение вегетативного баланса может спровоцировать развитие прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий. Результаты изучения ВСР в нашем исследовании позволяют сделать вывод, что для пациенток с угрожаемой желудочковой эктопической активностью характерно более выраженное повышение симпатического воздействия на сердечный ритм. Рассматривая ВСР как адаптационный механизм управления вегетативным балансом всего организма, сердечно-сосудистая система является ярким примером иерархической взаимоподчинённости, где в нормальных условиях каждый нижний уровень функционирует автономно, а при развитии патологического процесса с целью сохранения гомеостаза активируются высшие уровни управления [3]. При этом анализируя ВСР, мы имеем возможность не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за его динамикой вплоть до патологического состояния, характеризующегося резким снижением ВСР и высокой вероятностью смерти.

## Заключение

У 37,8% пациенток с ИБС в постменопаузе желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре аритмии преобладает полиморфная одиночная и полиморфная парная желудочковая экстрасистолия (III и IVB градация).

Наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковыми аритмиями 3 и выше градации.

## Литература (references)

1. Голухова Е.З., Адамян М.Г. Оценка вариабельности сердечного ритма у больных с желудочковыми аритмиями // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – №2. – С. 85. [Goluhova E.Z., Adamyan

- M.G. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiay*. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1997. – NS2. – P. 85. (In Russian)]
2. Хозяинова Н.Ю., Царева В.М. Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертонией в зависимости от пола и возраста // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №3. – С. 20-24. [Hozyainova N.YU., Careva V.M. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2005. – N3. – P. 20-24. (In Russian)]
  3. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // *The American Journal of Cardiology*. – 1984. – V.54. – P. 3-8.
  4. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1995. – V.91, N7. – P. 1936-1943.
  5. Farrell T., Bashir Y., Cripps T. et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1991. – V.18. – P. 687-697.
  6. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – V.129, N3. – P. 399-410.
  7. Kleiger R.E., Stein P.K., Bigger J.T. Heart rate variability: measurement and clinical utility // *The Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2005. – V.10, N1. – P. 88-101.
  8. Kulkarni K., Lee S.W., Tolkacheva E.G. Pro-arrhythmic effect of heart rate variability during periodic pacing // 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2016. – V.2016. – P. 149-152.
  9. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z. et al. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery // *The International Journal of Cardiology*. – 2013. – V.166, N2. – P. 516-518.
  10. Lopera G., Huikuri H.V., Makikallio T.H. et al. Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. Part VIII. // *Revista Española de Cardiología*. – 2000. – V.53, N4. – P. 568-578.
  11. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease // *Physiological Reviews*. – 2010. – V.90, N2. – P. 513-557.
  12. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T. et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – V.68, N5. – P. 434-439.
  13. Sessa F., Anna V., Messina G. et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death // *Aging*. – 2018. – V.10, N2. – P. 166-177.
  14. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. – 2011. – V.14, N3. – P. 302-320.
  15. Witte C., Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend J.U., Andrié R. et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – V.934. – P. 9-22.

### Информация об авторах

*Царева Валентина Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.al@mail.ru

*Новицкий Николай Игоревич* – аспирант кафедры терапии ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novitskiyinc@gmail.com

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

*Иванишкина Елена Владимировна* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Сундукова Ксения Александровна* – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tajna\_91@mail.ru

УДК 615.47:616-072.7

**ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ПОРТ-СИСТЕМ  
ДЛЯ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА В КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**© Михалик Д.С.<sup>1</sup>, Жуков Г.В.<sup>1</sup>, Герасимов С.А.<sup>2</sup>, Макаров Ю.А.<sup>2</sup>, Борщев С.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Россия, 214025, Смоленск,  
1-й Краснофлотский пер., 15*Резюме*

**Цель.** Представить первые четыре клинических случая успешной установки высокотехнологичных имплантируемых внутривенных портов для многократных инфузий у онкологических больных.

**Методика.** Проанализирована клиническая информация историй болезней четырех онкологических пациентов с установленными в хирургическом отделении внутривенными портами, что является приоритетом среди всех лечебных учреждений Смоленской области. Обсуждаются современные внутривенные доступы для обеспечения удобства как больным, так и медицинскому персоналу.

**Результаты.** Впервые среди лечебных учреждений области в хирургическом отделении НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД» были имплантированы четыре высокотехнологичные внутривенные порт-системы для проведения многократной химиотерапии больным с онкологическими заболеваниями. Трое из четырех пациентов с установленными портами продолжают получать специфическое внутривенное лечение основной патологии. Один больной скончался через 2 мес. после выписки из-за прогрессирования опухолевого заболевания. Ни у одного пациента не возникло послеоперационных осложнений в месте имплантации внутривенных портов.

**Заключение.** Введение противоопухолевых химиопрепаратов в периферическую вену часто сопряжено с раздражением сосудистой стенки, флебитами/флеботромбозами и некрозом тканей при экстравазации ряда лекарственных средств. В этой связи значительным преимуществом обладают имплантируемые венозные порт-системы. В перерывах между инфузиями они не подвержены каким-либо внешним факторам воздействия, обеспечивают максимальный комфорт и качество жизни, устанавливаются один раз на весь период лечения, срок их службы исчисляется многими годами.

*Ключевые слова:* внутривенные имплантируемые порты, клинический случай, онкология

## CLINICAL USE OF HIGH-TECH IMPLANTED PORTS FOR INTRAVENOUS ACCESS

Mikhailik D.S.<sup>1</sup>, Zhukov G.V.<sup>1</sup>, Gerasimov S.A.<sup>2</sup>, Makarov Yu.A.<sup>2</sup>, Borshchyov S.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Railway Station Hospital, 15, 1-st Krasnoflotskij Lane, 214025, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To present initial four clinical cases of effective implantation of high-tech intravenous ports for multiple infusion chemotherapy in cancer patients.

**Methods.** The authors analyzed four clinical case histories of cancer patients with intravenous ports implanted at the Surgical Department originally among medical institutions in Smolensk region. Modern intravenous accesses convenient either for patients or medical staff were discussed.

**Results.** For the first time in Smolensk region, four high-tech intravenous port-systems for multiple chemotherapy were implanted in cancer patients at the Surgical Department of Smolensk Railway Station Hospital. Three of four patients with implanted ports go on receiving their specific intravenous cancer treatment. One patient died in two months after discharge due to the tumor progression. None of the patients had postoperative complications in the intravenous port implantation site.

**Conclusion.** Infusion of oncotoxic chemotherapy into the peripheral vein often causes an irritation of vascular inner wall producing phlebitis/phlebotrombosis and tissue necrosis while extravasation of



medical preparations. Regarding to these facts implantable intravenous ports make a significant advantage. These devices are not affected by any external factors between infusions. They provide maximum comfort and life quality for cancer patient. Once implanted intravenous port is enough for the entire treatment period, and it serves for many years.

*Keywords:* intravenous implanted ports, clinical case, oncology

## **Введение**

Современные возможности и проблемы внутривенных сосудистых введений у онкологических больных активно обсуждаются на всемирных конгрессах, посвященных сосудистому доступу [1]. Пункция периферической вены всегда сопровождается ее повреждением и соответственно активацией факторов тромбообразования. Пребывание катетера в относительно тонкой подкожной вене снижает или останавливает и так невысокую скорость кровотока в сосуде. Короткое расстояние между кожей и просветом вены и подвижность катетера способствуют быстрому проникновению бактерий с поверхности кожи в кровяной поток. Все это создает условия для возникновения тромбоза и инфицирования. Кроме того, введение противоопухолевых химиопрепаратов в периферическую вену часто сопряжено с раздражением сосудистой стенки, флебитами/флеботромбозами и некрозом тканей при экстравазации ряда лекарственных средств. Это существенно снижает качество жизни пациента и нарушает сроки начала очередного этапа лечения, что в конечном итоге уменьшает его эффективность [2, 4].

Таким образом, периферические вены в силу их малого диаметра, низкой скорости кровотока, короткого пути для бактерий с контаминированной поверхности кожи, высокой вероятности химического тромбоза и экстравазации недопустимы для длительных инфузий и многократных введений химиотерапевтических препаратов. Применение центрального венозного доступа позволяет избежать большинства указанных выше проблем и обеспечить непрерывность запланированных курсов лечения с максимальным удобством для больного, его родственников и медицинского персонала.

Введение противоопухолевых препаратов в центральные вены имеет ряд преимуществ. Оптимальным местом установки дистального конца центрального катетера является устье верхней полой вены. Большой объемный кровяной поток в ней позволяет быстро перемешивать препарат с кровью, сильно снижая концентрацию и раздражающее действие на венозную стенку. Поскольку лечение онкологических заболеваний продолжается многие месяцы и даже годы, внешние катетеры существенно снижают качество жизни пациентов, затрудняют выполнение гигиенических процедур, требуют частых промываний, способствуют развитию грозных осложнений, наиболее опасные из которых – катетерная инфекция и катетерный сепсис. Как и в случаях с периферическими венозными катетерами, это связано с подвижностью центрального катетера в кожной пункционной ране, в которой нередко присутствует гной, способный по наружной стенке катетера попадать в венозное русло больного. Довольно часто пациенты могут самостоятельно удалить установленный внешний катетер, что опасно на фоне проводимого курса химиотерапии, особенно в случае развития панцитопении, когда низкие коагуляционные показатели крови делают невозможным постановку центрального катетера, и сопроводительную терапию приходится проводить через периферическую венозную сеть.

В этой связи значительным преимуществом обладают имплантируемые венозные порт-системы. В перерывах между инфузиями они не подвержены каким-либо внешним факторам воздействия, обеспечивают максимальный комфорт и качество жизни, устанавливаются один раз на весь период лечения, срок их службы исчисляется многими годами [1, 3, 4]. Порт – это небольшая емкость, конструкция которой выполнена из металла (титан), пластика (полисульфон) или их комбинаций (рис. 1).

В основании порта имеются элементы крепления, а в верхней части – силиконовая мембрана, через которую специальной иглой Губера выполняются пункции для забора крови, введения препаратов и промывания устройства (рис. 2).

К боковой части порта прикреплен катетер, дистальный конец которого размещается в центральной вене. При необходимости одномоментного введения препаратов, которые несовместимы друг с другом, устанавливается двухканальный двухкамерный порт. Имплантация порта проводится в асептических условиях в операционной с применением общей анестезии. Также возможна установка порта во время планового хирургического вмешательства (рис. 3).

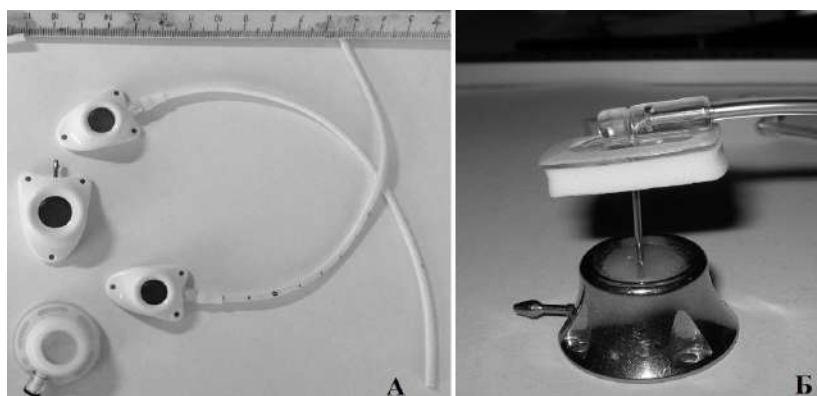


Рис. 1. А – внутривенные порты в пластмассовом корпусе. Б – порт в титановом корпусе

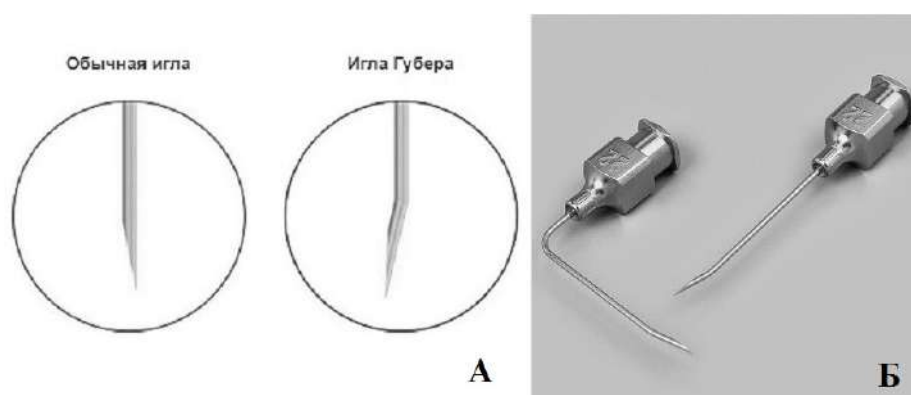


Рис. 2. А – в правом круге показано острие специальной иглы Губера. Б – варианты иглы Губера

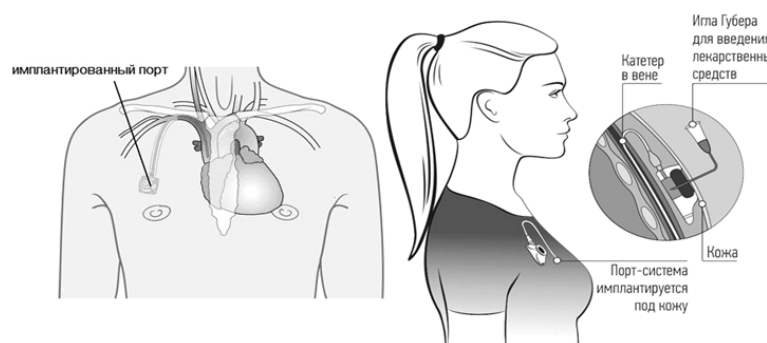


Рис. 3. Схема имплантации порта в подключичной вене

Предлагается краткое описание четырех пациентов, которым впервые в хирургическом отделении НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД» были имплантированы внутривенные порты для дальнейшего проведения полихимиотерапии онкологической патологии.

### Описание клинических случаев

Пациент С.В.В., 60 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение 15 марта 2018 г. по поводу рака прямой кишки T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub>, III стадии, IV клинической группы (история болезни №3251/291). Состояние после комбинированного лечения (передняя резекция прямой кишки и лучевая терапия). Прогресс заболевания верифицирован в 2014 году, с метастазированием в

печени. Резекция печени выполнена в 2015 году. Повторный прогресс заболевания в 2017 г., с метастазами опухоли в левую подвздошную область. Больной получил 17 курсов полихимиотерапии. Страдал сопутствующей артериальной гипертензией II степени высокого риска. 16 марта в плановом порядке ему была выполнена операция – установка порт-системы через правую внутреннюю яремную вену для венозного доступа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Лабораторные анализы без отклонений от нормы. Получал анальгетики, антигипертензивные средства, перевязки. Рана без воспаления, швы состоятельны, первичное заживление. В удовлетворительном состоянии пациент выписан для амбулаторного наблюдения хирурга и онколога.

Больной А.А.Б., 59 лет, поступил в хирургическое отделение 15 марта 2018 г. по поводу рака прямой кишки  $T_3N_0M_1$ , IV стадии, IV клинической группы (история болезни №3246/292). Верифицированы опухолевые метастазы в печени. Получил два курса полихимиотерапии. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз в три раза от верхней границы нормы. 16 марта в плановом порядке ему также была проведена операция – имплантация порт-системы для венозного доступа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 2 мес. после выписки из стационара больной А.А. Б. скончался из-за прогрессии основного опухолевого заболевания.

Пациент С.А.Г., 52 лет, был госпитализирован в плановом порядке в хирургическое отделение 14 августа 2018 года с опухолевым заболеванием слепой кишки  $T_4N_2M_0$ , III стадии, II клинической группы (история болезни №8105/904). 18 июля больному была выполнена правосторонняя гемиколонэктомия. Из сопутствующих заболеваний выявлено наличие хронического бронхита с пневмосклерозом. В биохимическом анализе крови установлено незначительное увеличение уровня печеночных трансаминаз на 10 Ед/л, в остальных анализах – без отклонений от нормы. 15 августа 2018 г. в плановом порядке больному была установлена порт-система для обеспечения венозного доступа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Получал обезболивающие препараты, антибиотики, выполнялись перевязки. Рана без воспаления, швы состоятельны, определено первичное заживление. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара для дальнейшего лечения у онколога.

Больная О.Л.М., 53 лет, поступила в хирургическое отделение 4 сентября 2018 г. с заболеванием левой молочной железы  $T_2N_1M_0$ , II стадии, IV клинической группы (история болезни №8697/980). Ранее подвергалась комплексному лечению (радикальная мастэктомия, полихимио- и гормонотерапия). В анамнезе отмечалось многократное прогрессирование заболевания с ростом метастазов в печени. 5 сентября 2018 г. в плановом порядке пациентке была выполнена установка порт-системы для венозного доступа. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных после установки порт-системы для венозного доступа, проксимальный конец внутривенного катетера находится на уровне правого контура сердца. Активных очаговых и инфильтративных теней в легких не выявлено. В послеоперационном периоде развилась панцитопения на фоне полихимиотерапии, носовое кровотечение, гемостаз достигнут передней тампонадой. В послеоперационном периоде пациентка получала анальгетики, антибактериальную терапию, перевязки, гемотрансфузии группы A(II) Rh+. Рана без признаков воспаления, швы состоятельны, первичное заживление. Тампонада носа удалена, рецидива носового кровотечения не отмечено. В удовлетворительном состоянии через неделю больная была выписана из стационара для дальнейшего лечения у онколога с рекомендациями принимать железосодержащий препарат, продолжать гормонотерапию преднизолоном 30 мг/сут и омега-3 40 мг/сут.

### Обсуждение клинического случая

Для успешной имплантации подкожного венозного порта требуется чрескожная катетеризация верхней полой вены доступом через подключичную, внутреннюю яремную вены. Установка катетера через внутреннюю яремную вену в наших случаях имеет ряд преимуществ. В отличие от подключичного доступа катетер, установленный через внутреннюю яремную вену, не подвержен компрессии и повреждению при трении в пространстве между ключицей и первым ребром, что имеет особое значение при длительном пребывании имплантированной венозной системы. Яремные вены могут быть легко визуализированы, размечены и пунктированы под контролем ультразвукового сканера. По наблюдениям исследователей, правая внутренняя яремная вена обычно толще левой. При пункции яремных вен вероятность повреждения легкого значительно меньше, и, наконец, справа путь к верхней полой вене менее длинный и извитой [2-4].

Длительная удовлетворительная эксплуатация имплантируемой порт-системы, как и любой центральной венозной системы, возможна только при расположении дистального конца катетера в

просвете устья верхней полой вены над ее местом впадения в правое предсердие. Поскольку она полностью имплантируется под кожу, контроль положения дистального конца катетера во время операции особенно важен, так как после ее завершения у врача отсутствует возможность неинвазивной коррекции системы, в отличие от внешних венозных систем.

После установки катетера ниже места пункции в подключичной области выполняется разрез кожи протяженностью 2-3 см (в зависимости от размера корпуса порта) и формируется подкожный «карман». Между местом пункции вены и подкожным «карманом» создается тоннель для катетера с помощью туннелера, входящего в набор для имплантации порта. Катетер с помощью туннелера проводится в сформированном подкожном тоннеле и соединяется с камерой порта, которая затем погружается в подготовленный «карман» и фиксируется отдельными швами к прилежащим тканям. Кожный разрез послойно ушивается. На всех этапах имплантации контролируется состояние и проходимость катетера и порта посредством аспирации крови из катетера или при пункции порта иглой Губера. Порт может использоваться для проведения инфузий уже через несколько часов после установки.

Таким образом, основные этапы операции включают: разметку внутренней яремной вены с помощью ультразвука; пункцию внутренней яремной вены; проведение в вену проводника, рентген-контроль его положения и извлечение иглы; проведение по струне дилатора (бужа); удаление проводника из дилатора и наложение на него зажима для предотвращения кровотечения и воздушной эмболии; введение в дилатор катетера, предварительно заполненного физиологическим раствором; получение крови из введенного катетера и немедленное его промывание с целью профилактики тромбоза; разрез кожи ниже места пункции в соответствующей подключичной области; формирование подкожного кармана ниже разреза; деление (расщепление) дилатора (трансдьюсера); создание подкожного тоннеля, соединяющего сформированный подкожный карман и место пункции вены; проведение катетера от места пункции к карману и позиционирование его в верхней полой вене с помощью рентгеноскопии; повторное получение крови из катетера и его промывание; наложение лигатур в подкожном кармане и подвешивание на них камеры порта; соединение камеры порта и катетера, фиксация места соединения специальным замком; имплантацию порта в подкожный карман и его фиксация; послойное ушивание тканей над портом; установку иглы Губера в камеру порта, получение ретроградного тока крови и тщательное промывание физиологическим раствором с последующим гепариновым «замком».

Для пункции порта используется только специальная игла Губера, которая имеет особую форму острия, исключая повреждение силиконовой мембраны порта (рис. 2). Игла Губера отличается от обычной тем, что при введении не режет, а раздвигает силиконовую мембрану порта, поддерживая герметичность порт-системы и позволяет выполнить до 2000 пункций порта, что при еженедельной пункции позволяет эксплуатировать имплантированную порт-систему от 5 до 40 лет [1]. Ретроградный ток крови из венозного порта при легкой аспирации указывает на удовлетворительную работу всей инфузионной системы.

## **Заключение**

Впервые среди лечебных учреждений Смоленской области в хирургическом отделении НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД» на сегодняшний день были успешно выполнены четыре имплантации высокотехнологичных портов для венозного доступа при проведении полихимиотерапии больным онкологического профиля.

Имплантируемая высокотехнологичная порт-система показана для проведения длительных курсов лечения, предусматривающих многократные внутривенные инфузии (химиотерапия, системная антибиотикотерапия, лечение ВИЧ). Порт-система в таких случаях может использоваться до 5 лет. Порт может применяться для введения растворов лекарственных препаратов в течение длительного времени (до 46 ч.).

Инфузионные порт-системы позволяют сделать процедуру частых заборов крови более быстрой и безболезненной. Они могут служить для частого введения крови, кровезаменителей и с целью парентерального питания. Имплантация порт-системы противопоказана в случаях инфекции или сепсиса, аллергии на любой из материалов, из которых состоит порт или катетер, несовместимости лекарств с любым из материалов, из которых состоит порт или катетер, невозможности имплантации из-за индивидуальной анатомии пациента, прежней радиотерапии в области выбранного для имплантации места, прежних венозных тромбозов.

## Литература (references)

1. Биневи́ч В.М. Пункции и катетеризации в практической медицине. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2003. – 383 с. [Binevich V.M. *Punktsii i kateterizatsii w prakticheskoy meditsine*. Puncture and catheterization in medicine practice. St. Petersburg: «ELBI-Spb», 2003. – 382 p. (in Russian)]
2. Рыков М.Ю., Дзампаев А.З., Буйденко А.В., Сусулева Н.А., Поляков В.Г. Применение имплантируемых венозных порт-систем в онкологии // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2014. – №4. – С. 38-44. [Rykov M.Yu., Dzampaev A.Z., Buydenok A.V., Susuleva N.A., Polyakov V.G. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. Oncology. Journal Named After P.A. Herzen. – 2014. – N4. – P. 38-44. (in Russian)]
3. Рыков М.Ю. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2013. – 21 с. [Rykov M.Yu. *Implantiruemaya port-sistema kak optimal'nyj venoznyj dostup w detskoj onkologii*. Implanted port-system as optimal venous access in pediatric oncology. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2013. – 21 p. (in Russian)]
4. Ohe H.J., Kim Y., Son M.I. Effective vascular access for breast cancer chemotherapy according to patient's clinical characteristics // Abstracts from the 5-th World Congress on Vascular Access WoCoVA. – 2018, June 20-22, Copenhagen, Denmark. – P. 28-29.

## Информация об авторах

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Герасимов Сергей Александрович – главный врач НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Макаров Юрий Александрович – заведующий хирургическим отделением НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Борцев Сергей Витальевич – врач-ординатор хирургического отделения НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

УДК 616.12-008.46-055.2:616.441

## ВЛИЯНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ГИПОТИРЕОЗА

© Никонорова И.В., Козырев О.А.

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

### Резюме

**Цель.** В современном мире количество пациентов, больных скрытым и явным гипотиреозом постоянно увеличивается. Наличие данного заболевания среди женщин составляет 19 на 1000 человек. Установлена связь между повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) атерогенной дислипидемией и прогрессированием заболеваний сердца. Целью нашего исследования было определить связь между диастолической функцией левого желудочка, тиреотропным гормоном и липидным спектром у женщин в постменопаузе при различных формах гипотиреоза.

**Методика.** Настоящее исследование было выполнено на базе кафедры госпитальной терапии Смоленского Государственного медицинского университета в период 2016-2018 гг. В исследовании приняли участие 70 женщин с различными формами компенсации гипотиреоза и диастолической дисфункцией левого желудочка. Все женщины были разделены на 3 группы: группа контроля, состоявшая из 28 человек, первая группа – 35 пациенток с субклиническим гипотиреозом, подтвержденным лабораторно; вторая группа включала 35 женщин с компенсированным гипотиреозом.

**Результаты.** В ходе нашей работы были получены следующие результаты: наличие увеличения соотношения талии/бедер у женщин первой и второй групп, повышенный индекс массы тела свидетельствовали о патологическом отложении жира в абдоминальной области, особенно у больных второй группы, несмотря на то, что группа с субклиническим гипотиреозом демонстрировала повышенный уровень тиреотропного гормона по сравнению с группой с компенсированным гипотиреозом ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено достоверных различий по диастолической функции левого желудочка в исследуемых группах.

**Заключение.** Представленное исследование, проведенное на амбулаторном приеме, выявило появление взаимосвязей тиреотропного гормона на фоне субклинического и компенсированного гипотиреоза с липидным профилем и диастолической функцией, что указывало на необходимость назначения препаратов, влияющих на метаболический синдром и снижающих холестерин низкой плотности.

**Ключевые слова:** диастолическая функция левого желудочка, липидный профиль, компенсированный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз

## EFFECT OF LIPID PROFILE ON VARIOUS FORMS OF HYPOTHYROIDISM

Nikonorova I.V., Kozyrev O.A.

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

### Abstract

**Objective.** In the modern world, the number of patients with latent and overt hypothyroidism is constantly increasing. The presence of this disease among women is 19 per 1000 people. A link has been established between an increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and atherogenic dyslipidemia and the progression of heart disease. The aim of our study was to determine the relationship between left ventricular diastolic function, thyroid-stimulating hormone and lipid spectrum in postmenopausal women with various forms of hypothyroidism.

**Methods.** The present study was performed at the Department of Hospital Therapy of Smolensk state medical university in the period of 2016-2018. The study involved 70 women with various forms of compensation of hypothyroidism and diastolic dysfunction of the left ventricle. All women were divided into 3 groups: the control group consisting of 28 people, the first group – 35 patients with subclinical hypothyroidism confirmed by laboratory; the second group included 35 women with compensated hypothyroidism.

**Results.** In the course of our study, the following results were obtained: the presence of an increase in the waist/hip ratio in women of the first and second groups, an increased body mass index indicating a pathological deposition of fat in the abdominal area, especially in patients of the second group, despite the

fact that the group with subclinical hypothyroidism showed an increased level of thyroid-stimulating hormone compared to the group with compensated hypothyroidism. There were no significant differences in left ventricular diastolic function in the groups of study.

**Conclusion.** The presented study, conducted on an outpatient basis, revealed interrelations of thyroid-stimulating hormone against the background of subclinical and compensated hypothyroidism with lipid profile and diastolic function, which indicated the need for prescribing drugs that affect the metabolic syndrome and reduce low-density cholesterol.

**Keywords:** left ventricular diastolic function, lipid profile, compensated hypothyroidism, subclinical hypothyroidism

## Введение

Изменение уровня ТТГ представляется важным в развитии кардиоваскулярных заболеваний. Клинический гипотиреоз способствует развитию отрицательных сердечно-сосудистых и метаболических изменений, включая изменения липидного профиля, дисфункцию миокарда и эндотелия, нарушению гемодинамических показателей. В то же время данные о наличии и выраженности метаболических изменений и влиянии лекарственной терапии при субклиническом гипотиреозе остаются противоречивыми [2, 4, 8]. Зависимость между уровнем ТТГ и степенью возникающих изменений косвенно подтверждается и мнением экспертов, рекомендующих заместительную терапию при ТТГ более 10 мЕд/л и индивидуальный подход в случае менее выраженной тиреоидной недостаточности [10].

Целью работы являлось определение связи между диастолической функцией левого желудочка, тиреотропным гормоном и липидным спектром у женщин в постменопаузе.

## Методика

В исследование были включены 98 женщин 54-58 лет, с компенсированным и субкомпенсированным гипотиреозом в анамнезе. Тиреоидный статус (ТТГ, св. Т<sub>4</sub>, св. Т<sub>3</sub>) оценивали дважды, с интервалом в 6 мес. Обязательным в исследовании ЩЖ было отсутствие антител к ТПО и ТТГ. В зависимости от полученных результатов всех включенных в исследование женщин разделили на две группы: 2 группа – 35 обследованных с компенсированным гипотиреозом (ТТГ и св. Т<sub>4</sub> в пределах нормы), однако получавших среднюю дозу L-тироксина в течение 3-5 лет и 1 группа – 35 пациенток с субкомпенсированным гипотиреозом (СГ) (ТТГ > 4,5 мЕд/л, св. Т<sub>4</sub> в пределах референсных значений). В контрольную группу вошли 28 пациенток, не имеющих нарушений холестерина обмена и гормонов щитовидной железы. Критериями исключения были декомпенсированный гипотиреоз, гиперфункция щитовидной железы, наличие в анамнезе онкологические заболевания, инсульт или инфаркт.

В процессе исследования изучались показатели, связанные с состоянием сердечно-сосудистой системы и оказывающие влияние на ее функционирование. В исследовании были учтены показатели артериального давления и его возможные отличия от оптимального, дислипидемия и ожирение. Помимо перечисленных факторов, была исследована глобальная и сегментарная диастолическая функция сердца. Диастолическую функцию сердца исследовали методом тканевого доплеровского сканирования на аппарате General Electric Vivid 3.0 (General Electric Healthcare, США) с секторальным датчиком, работающим в реальном масштабе времени (3,5 МГц). При оценке локальной диастолической функции измеряли соотношение миокардиальных пиковых скоростей в каждом из составляющих желудочки сегментов (согласно схеме деления на сегменты Американской ассоциации эхокардиографии). Критерием диастолической дисфункции считали E/A < 1. Исследование липидного спектра включало оценку общего холестерина (Хс об), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) на анализаторе «SAPFIR-400» (Япония).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы было получено, что в группе пациентов с СГ достоверно более часто отмечались более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), соотношения окружности талии/бедер (ОТ/ОБ), по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,5$ ). Наличие соотношения ОТ/ОБ у женщин 1 и 2 групп больше 0,85, свидетельствовало о патологическом отложении жира в абдоминальной области. Значение сывороточного ТТГ были выше, а св. Т<sub>4</sub> был ниже в группе пациентов с СГ по сравнению с контрольной группой и группой с компенсированным гипотиреозом (табл. 1).

Известно, что гипотиреоз тесно связан с кардиоваскулярным метаболическим синдромом, особенно с дислипидемией и абдоминальным ожирением, поэтому выявленные изменения липидного спектра (повышение общего холестерина и ЛПНП) в нашем исследовании у пациентов с компенсированным гипотиреозом свидетельствуют о высоком риске развития сердечно-сосудистой патологии [1, 5, 7].

Таблица 1. Основные характеристики обследованных женщин

Показатели	Контрольная группа (n=28)	Субкомпенсированный гипотиреоз (n=35)	Компенсированный гипотиреоз (n=35)
ХС об., ммоль/л	5,0±0,17	6,40±0,15*	7,20±0,40**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40±0,37	1,20±0,06	1,12±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20±0,13	3,90±0,16*	4,30±0,10**
ТТГ, ммоль/л	1,90±0,20	4,70±0,20*	3,20±0,15**
св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	5,10±0,20	3,7±0,25*	4,03±0,21**
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	12,60±0,48	11,90±0,4	15,20±0,54**
Ожирение (абс., %)	7 (25%)	22 (62%)	17 (48,5%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26±1,5	35±3,0*	33±4,0**
Среднее АД, мм рт. ст.	88,6±11,6	89,0±11,64	98±15,60
ОТ/ОБ	78±3,2	87±3,0**	93±7,0**

Примечание: р\* < 0,05 – различия 1-й группы по отношению к группе контроля; р\*\* – различия 2-й группы по отношению к группе контроля

В исследовании образование связей тиреотропного гормона с липидным профилем и диастолической функцией, в отличие от контрольной группы, свидетельствовало о возникновении метаболических нарушений ведущих к ишемии миокарда и затем – к диастолической дисфункции левого желудочка. У пациентов с субклиническим гипотиреозом ТТГ был тесно ассоциирован с ЛПНП, диастолическая функция также показывала зависимость от данного показателя, тогда как при компенсированном гипотиреозе связь возникала с общим холестерином и ЛПНП, диастолическая функция зависела от общего холестерина. Разница в корреляции при компенсированном гипотиреозе объяснялась заместительной терапией L-тироксином, что вело не только к улучшению липидного обмена в периферических тканях, но и повышению чувствительности к гиполипидемической терапии. При субклиническом гипотиреозе на скорость синтеза ЛПНП не было оказано точек воздействия через ускорение метаболизма (табл. 2) [3].

Таблица 2. Корреляционные связи между основными показателями первой и второй групп

Показатели	1-я группа (n=35)		2-я группа (n=35)	
	R	P	R	P
ТТГ & ХС об.	–	–	0,43	0,009
ТТГ & ХС ЛПНП	0,58	0,0025	0,50	0,006
ИМТ & E/A	–	–	-0,54	0,004
E/A & ХС ЛПНП	0,48	0,016	–	–
E/A & ХС об.	–	–	-0,48	0,018

Согласно ранее проведенным клиническим исследованиям, развитие диастолической дисфункции ЛЖ у больных с СГ, не имеющие кардиального анамнеза, чаще возникают при значениях ТТГ в диапазоне 4,5-5,85 мЕд/л [4, 6]. В группах 1 и 2 было отмечено явное снижение соотношения E/A, т.е. была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка; но не было выявлено различий по данному показателю в группах гипотиреоза между собой (E/A 0,73 против 0,66 у женщин с компенсацией).



## Выводы

1. В данном исследовании было показана статистически значимая связь между тиреоидной функцией и липидным спектром, липидным спектром и диастолической функцией: в группах с субклиническим гипотиреозом ухудшение диастолической функции может быть объяснено за счет развития атеросклероза путем повышения липопротеидов низкой плотности.
2. Наличие более выраженного абдоминального ожирения у пациенток с компенсированным гипотиреозом вело к нарушению липидного спектра и диастолической дисфункции.
3. Отмечено, что наличие субклинического гипотиреоза с уровнем ТТГ, не выходящим за пределы 10 ммоль/л было тесно связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний через изменение липидного профиля. Учитывая то, что такие пациентки находились на заместительной терапии тироксином и уровень тиреотропного гормона у них был в пределах референсных значений, можно предположить, что лечение тиреоидной функции в пределах популяционного референсного диапазона должно включать в себя обязательную коррекцию метаболического синдрома путем назначения препаратов, снижающих вес.

## Литература (references)

1. Альпшулер Н.Э., Петунина Н.А., Николаев А.Н. и др. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – №3. – С. 53-58. [Alypshuler N.E., Petunina N.A., Nikolaev A.N. i dr. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2011. – N3.– P. 53-58 (in Russian)]
2. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2015. – №1. – С. 22-35. [Madiyarova M.Sh., Morgunova T.B., Fadeev V.V. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2015. – N1.– P. 22-35 (in Russian)]
3. Мазур Е.С., Мазур В.В., Килейников Д.В. и др. Сердечно-сосудистое сопряжение и толерантность к физической нагрузке у больных первичным гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2016. – №2. – С. 38-46. [Mazur E.S., Mazur V.V., Kilejnikov D.V. i dr. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology.– 2016. – N2. – P. 38-46 (in Russian)]
4. Некрасова Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2014. – №2.– С. 16-22. [Nekrasova T.A. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2014. – N2. – P. 16-22 (in Russian)]
5. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., и др. Качество компенсации и самочувствие пациентов с первичным гипотиреозом и ожирением // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2016. – №2.– С. 28-33. [Fadeev V.V., Morgunova T.B., Manujlova Yu.A. i dr. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2016. – N2.– P. 28-33 (in Russian)]
6. Allport J., McCahon D., Hobbs F.D., Roberts L.M. Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey // Primary Health Care Research and Development. – 2013. – V.14(2). – P. 175-184.
7. Arpacı D., Gurkan Tocoglu A., Yılmaz S. et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with subclinical hypothyroidism and the relationship thereof with visceral adipose tissue thickness // Journal of Clinical Medicine Research. – 2016. – V.8(3). – P. 215-2119.
8. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction // Best Practice and Reserch: Clinical Endocrinology and Metabolizm. – 2012. – V.26(4). – P.431-446.
9. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease // Lancet. – 2012. – V..379. – P. 1142-1154.
10. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // Archive of Internal Medicine. – 2012. – V.172(10). – P. 811-817.

## Информация об авторах

Никонорова Ирина Владимировна – заведующая терапевтическим отделением ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ». E-mail: nikirina80@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikirina80@mail.ru

УДК 616.12-008.46-055.2:616.441

## ГИПОТИРЕОЗ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

© Никонорова И.В., Козырев О.А.

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

### Резюме

**Цель.** В научной литературе встречаются работы, посвященные изучению отдельных сторон гемодинамики при гипотиреозе, однако наблюдается дефицит информации об особенностях мозгового кровообращения в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Целью нашего исследования было выявление дисциркуляторной энцефалопатии и факторы, влияющие на ее развитие при различных формах гипотиреоза.

**Методика.** Настоящее исследование было выполнено на базе кафедры госпитальной терапии Смоленского Государственного медицинского университета в период 2016-2018 гг. В исследовании приняли участие 60 женщин с клиническим и субклиническим гипотиреозом. Все женщины были разделены на 3 группы: группа контроля, состоявшая из 30 человек, 1-я группа – 30 пациенток с субклиническим гипотиреозом, подтвержденным лабораторно; 2-я группа включала 30 человек с клиническим гипотиреозом.

**Результаты.** В ходе нашей работы были получены следующие результаты: в группе с декомпенсированным гипотиреозом изменения сосудов шеи были связаны с неврологической симптоматикой, в группе с субклиническим гипотиреозом изменения были менее выражены и, соответственно, менее выражена клиническая симптоматика ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Представленное исследование проведено на основе клинических наблюдений в поликлинике – у части больных с гипотиреозом наблюдалось усугубление неврологического дефицита, что предполагало наличие дисциркуляторной энцефалопатии. На маркеры прогрессии атеросклероза и, следовательно, эндотелиальной дисфункции указывали на дислипидемию, повышение интима-медиа сосудов в группах с гипотиреозом.

**Ключевые слова:** гормоны щитовидной железы, липидный статус, клинический гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, дисциркуляторная энцефалопатия

## HYPOTHYROIDISM AND ITS EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Nikonorova I.V., Kozyrev O.A.

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

### Abstract

**Objective.** In modern scientific literature, there are works devoted to the study of individual aspects of hemodynamics in hypothyroidism, however, there is a lack of information about the features of the cerebral circulation in conditions of deficiency of thyroid hormones. The aim of our study was to identify dyscirculatory encephalopathy and factors affecting its development in various forms of hypothyroidism.

**Methods.** This study was carried out at the Department of Hospital Therapy at Smolensk State Medical University in the period 2016-2018. The study involved 60 women with clinical and subclinical hypothyroidism. All women were divided into 3 groups: the control group consisting of 30 people, the first group - 30 patients with subclinical hypothyroidism, confirmed by laboratory tests; the second group included 30 people with clinical hypothyroidism.

**Results.** During our work, the following results were obtained: in the group with decompensated hypothyroidism, changes in neck vessels were associated with neurological symptoms, in the group with subclinical hypothyroidism, changes were less pronounced and, accordingly, less severe clinical symptoms were revealed ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The presented study was conducted on the basis of clinical observations in the clinic – in some patients with hypothyroidism neurological deficit was exacerbated, which suggested the presence of dyscirculatory encephalopathy. The markers of progression of atherosclerosis and, consequently,

endothelial dysfunction were indicated by dyslipidemia, an increase in vascular intima-media in the groups with hypothyroidism.

**Keywords:** thyroid hormones, lipid status, clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, dyscirculatory encephalopathy

## Введение

Распространенность гипотиреоза в России среди населения постоянно растет. Наибольшая распространенность гипотиреоза наблюдается в возрастной группе женщин постменопаузального периода, старше 50 лет [10]. Клиническим проявлением эндотелиальной дисфункции пациентов с гипотиреозом является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – церебральная патология, развивающаяся в результате метаболических и сосудистых расстройств [6, 7].

Целью работы являлось выявление дисциркуляторной энцефалопатии при разных типах компенсации гипотиреоза и влияние липидного статуса и гормонов щитовидной железы на ее развитие.

## Методика

В исследование были включены 60 женщин 50-54 лет с клиническим и субклиническим гипотиреозом в анамнезе. При всех нозологических единицах, сопровождающихся синдромом гипотиреоза, выявить неврологические нарушения был обязан врач-эндокринолог. Тиреоидный статус (ТТГ, св.  $T_4$ , св.  $T_3$ ) оценивали дважды, с интервалом в 6 мес. Обязательным в исследовании ЩЖ было определение антител к ТПО, т.к. повышение антител у пациентов к тиреопероксидазе свидетельствовало о поражении центральной нервной системе [7]. Гипотиреоз у пациентов основной группы был обусловлен аутоиммунным тиреоидитом. С целью выявления гипертонической энцефалопатии у всех исследуемых было проведено исследование АД, в исследование были включены женщины с АД  $125\pm 4,0$  /  $70\pm 10$  мм рт.ст. Помимо вышеперечисленного, была исследована шея методом дуплексного сканирования на аппарате General Electric Vivid 3.0 (General Electric Healthcare, США).

В зависимости от полученных результатов, всех включенных в исследование женщин разделили на 2 группы: 1-я группа – 30 пациенток с субкомпенсированным гипотиреозом (СГ) (ТТГ  $>4,5$  мЕд/л, св.  $T_4$  в пределах референсных значений) и 2-я группа – 30 обследованных с декомпенсированным гипотиреозом (ТТГ выше, и св.  $T_4$  ниже нормы). Критериями исключения были, гиперфункция щитовидной железы, наличие в анамнезе указаний на онкологические заболевания, инсульт или инфаркт. Исследуемые женщины имели субъективные или объективные слабые когнитивные ухудшения: снижение памяти, внимания и интеллекта, вялость, апатия, сонливость, степень перечисленных нарушений зависела от выраженности снижения функции щитовидной железы. Эти симптомы предшествовали нервно-мышечным проявлениям таким, как синдром Гофмана, гипотиреоидная миопатия. Эти состояния были эмоционально окрашены: на фоне одышки появлялась тревога, немотивированные страхи, витальная тоска. Отличием этих состояний от приступов панических атак являлась их длительность и стереотипность. Также следует подчеркнуть, что назначение новопассита не уменьшало частоту и длительность течения приступов, однако назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы способствовало уменьшению неврологической симптоматики.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе нашей работы было получено, что в группе пациентов с клиническим гипотиреозом достоверно более часто отмечались более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ). Значение сывороточного ТТГ были выше, а св.  $T_4$  был ниже в группе пациентов с по сравнению с контрольной группой и группой с субкомпенсированным гипотиреозом ( $p < 0,5$ ). Также в этой группе были выявлены высокие антитела к тиреопероксидазе.

Известно, что гипотиреоз тесно связан с кардиоваскулярным метаболическим синдромом, особенно с дислипидемией и абдоминальным ожирением, поэтому выявленные изменения

липидного спектра (повышение общего холестерина и ЛПНП) в нашем исследовании у пациентов с декомпенсированным гипотиреозом свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза, и, таким образом, вызвала дисфункцию эндотелия и развитие дисциркуляторной энцефалопатии [1, 5]. Проявлению неврологической симптоматики способствуют АТ к ТПО, которые были повышены у женщин 2 группы.

Как видно из табл. 1, наименьшие показатели гормонов щитовидной железы и наибольшее изменение в липидограмме было у женщин с декомпенсированным гипотиреозом.

Таблица 1. Сравнительная характеристика женщин 2-х групп

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Субклинический гипотиреоз (n=30)	Клинический гипотиреоз (n=30)
ХС об., ммоль/л	4,2±0,11	5,40±0,05*	7,33±0,40**
ХС ЛВП, ммоль/л	3,13±0,37	1,20±0,06	1,12±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,20±0,13	3,35±0,16*	4,012±0,10**
Триглицериды, ммоль/л	0,82±0,10	1,40±0,20	2,20 ±0,0,05
ТТГ, ммоль/л	2,00±0,20	5,20±0,20*	11,20±0,15**
св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	5,10±0,20	2,16±0,25*	2,03±0,21**
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	12,60±0,48	10,90±0,4	9,10±0,54**
Ат к ТПО	-	30	Более 500**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26±1,5	28±1,0*	33±5,0**

Примечание: р\* < 0,05 – различие 1-й группы по отношению к группе контроля; р\*\* – различие 2-й группы по отношению к группе контроля

Из табл. 2 видно, что наибольшее количество жалоб предъявляли пациентки с декомпенсированным гипотиреозом. Снижение памяти и снижение внимания, интеллекта были у одних и тех же больных, что предполагало усиление работы вегетативной нервной системы и наличие энцефалопатии. Также в процессе исследования была выявлена парадоксальная картина: у больных с явлением субклинического гипотиреоза проявлялись приступы, сходные с паническими атаками, характерными для тиреотоксикоза [2].

Данные состояния с выраженной эмоциональной и вегетативной окраской возникали самостоятельно или после провокации психоэмоциональной нагрузки, развивались иногда в одной и той же обстановке или в одно и то же время дня или ночи длительностью до 12 ч. и не были связаны с климаксом [3, 10]. Выраженные нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы проявлялись в изменении вариабельности сердечного ритма в сторону симпатикотонии: учащение пульса, повышение артериального давления, бледность кожных покровов, мурашки на руках [10]. Больные жаловались на нехватку воздуха, неудовлетворённость вдохом, одышку при вдохе [5].

Таблица 2. Клинические жалобы больных

Жалобы	Контрольная группа (n=30)	Субклинический гипотиреоз (n=30)	Клинический гипотиреоз (n=30)
Снижение памяти	нет	17	21
Снижение интеллекта	нет	3	4
Сонливость	нет	18	23
Снижение внимания	нет	16	19
Нехватка воздуха	нет	13	17
Одышка	нет	14	16

При исследовании общей сонной и позвоночной артерий больных с клиническим гипотиреозом, по сравнению с пациентами с субклиническим гипотиреозом, обнаружено увеличение диаметра общей сонной артерии и утолщение интима-медиа общей сонной артерии при отсутствии достоверных изменений пиковой скорости систолического кровотока (табл. 3). Это указывает на снижение упругости и структурные изменения общей сонной артерии и позвоночных артерий.

Таблица 3. Показатели дуплексного сканирования сосудов шеи 2-х групп

Показатели	Общая сонная артерия		Позвоночная		Интима-медиа ОСА	
	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
D, мм	6,0 ±0,98	6,3 ±0,92*	3,2±0,1	3,2 ±0,4	Справа	Слева
TAV, см/с	25,4± 6,3	22,0± 6,4	11,9±3 4,9	11,7 ±6,5	0,99 ±0,15	1,10 ±0,10
PL	2,0± 0,40	1,75± 0,20*	1,48 0,49	1,42 ±0,47	0,98 ±0,2	1,40 ±0,20*
Vvol, мл/мин	443±66	405±62*	89±54	87±0,61	-	-

Примечание: p\* < 0,05 – различие между 1-й и 2-й группами

После выявления больных с наиболее частыми жалобами на фоне гипотиреоза в 2-х группах, проводилась выявление корреляционной связи сосудов шеи с липидограммой. Корреляционная связь липидного статуса появлялась только с показателями общей сонной артерии и демонстрировала прямую связь диаметра общей сонной артерии и общего холестерина, кровотока и ХС ЛПНП, обратную связь интима-медиа ОСА и ХС ЛПВП (табл. 4) [4, 5].

Таблица 4. Взаимосвязь сосудов шеи с липидным статусом

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	R	P	R	P
ОСА, D & ХС об	0,57	0,009	0,43	0,009
Vvol & ХС ЛПНП	0,50	0,006	0,66	0,0025
TAV & Триг	-	-	0,58	0,009
Интима-медиа & ХС ЛПВП	-0,59	0,017	-	-

Из табл. 5 видно, что различные корреляционные связи появлялись в 2-х группах между показателями общей сонной артерии и гормонами щитовидной железы, тогда как связей с позвоночной артерией не было установлено. Наличие прямой связи диаметра общей сонной артерии с тиреотропным гормоном и выявленное уплотнение сосудов шеи, утолщение комплекса интима-медиа свидетельствовало об атеросклеротическом процессе и косвенных признаках начала нарушения мозгового кровообращения [3, 6]. Полученные данные имели отличие от зарубежной литературы, где основным маркером изменения обмена веществ в сосудистой стенке местно являлся св. T<sub>4</sub>, тогда как в нашем исследовании св. T<sub>3</sub>, что свидетельствовало о более явном нарушении обмена, что косвенно вело к прогрессии неврологической клиники [7, 9].

Таблица 5. Взаимосвязь гормонов щитовидной железы с показателями сосудов шеи

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	R	P	R	P
ТТГ & ОСА	0,45	0,009	0,43	0,008
св. T <sub>3</sub> & интима-медиа ОСА	0,66	0,0025	0,50	0,006
Ат к ТПО & интима-медиа ОСА	-	-	0,65	0,009
св. T <sub>4</sub> & Vvol	0,59	0,023	0,66	0,003

## Выводы

1. В группе с декомпенсированным гипотиреозом были выявлены структурные изменения общей сонной и позвоночной артерий, что вело, к появлению неврологической симптоматики, т.е. дисциркуляторной энцефалопатии.
2. В группе с субклиническим гипотиреозом изменения общей сонной и позвоночной артерии были менее выражены и, соответственно, менее выражена клиническая симптоматика.
3. 2-я группа демонстрирует достоверное увеличение интима-медиа общей сонной артерии на фоне уплотнения сосудов, что косвенно указывает на эндотелиальную дисфункцию и наличие дисциркуляторной энцефалопатии, что проявляется в виде усиления вегетативной симптоматики.

4. Уменьшение кровотока у пациентов с клиническим гипотиреозом предполагало более выраженный атеросклероз и уточнение диагностики с целью выявления атеросклеротических бляшек. На маркеры прогрессии атеросклероза и, следовательно, эндотелиальной дисфункции указывали повышенный холестерин, высокий уровень ЛПНП и триглицериды в 1-й и 2-й группах больных.
5. Появление связей гормонов щитовидной железы с показателями общей сонной артерии, особенно ТТГ и св. Т<sub>3</sub> были связаны с изменением метаболизма, что также вело к эндотелиальной дисфункции и дальнейшей энцефалопатии. На это же указывает и уровень антител к тиропероксидазе.

## Литература (references)

1. Альпшулер Н.Э., Петунина Н.А., Николаев А.Н. и др. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – №3. – С. 53-58. [Alypshuler N.E., Petunina N.A., Nikolaev A.N. i dr. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2011. – N3. – P. 53-58 (in Russian)]
2. Калинин А.П., Котов С.В., Карпенко А.А. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // Клиническая медицина. – 2003. – №10. – С. 58-62. [Kalinin A.P., Kotov S.V., Karpenko A.A. *Klinicheskaya medicina*. Clinical medicine. – 2003. – N10. – P. 58-62 (in Russian)]
3. Коваленко О.Е., Литвинов Е.В. Мозговое кровообращение у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией и гипотиреозом // Вестник КазНМУ. – 2013. – №4(2). – С. 260-263. [Kovalenko O.E., Litvinov E.V. *Vestnik KazNMU*. Bulletin KazNMU. – 2013. – N4(2). – P. 260-263. (in Russian)]
4. Duntas L.H., Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2018. – V.3. – P. 509-511.
5. Duntas L.H., Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents // *Hormones (Athens)*. – 2016. – V.15(4). – P. 500-510.
6. Chen H., Wu Y., Huang G. Low Tri-iodothyronine Syndrome Is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study // *American journal Geriatric Psychiatry*. – 2018. – N18. – P. 1064-7481.
7. Quinlan P., Horvath A., Wallin A., Svensson J. Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – V.5(99). – P. 112-119.
8. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2018. – V.13. – P. 1-11.
9. van Iersel L., van Santen H.M., Zandwijken G.R.J. Low FT4 Horm Concentrations around the Start of Recombinant Human Growth Hormone Treatment: Predictor of Congenital Structural Hypothalamic-Pituitary Abnormalities? // *Journal of Pediatric Research*. – 2018. – V.89(2). – P. 98-107.
10. Uygur M.M., Yoldemir T., Yavuz D.G. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. // *Climacteric*. – 2018. – V.8. – P. 1-7.

## Информация об авторах

Никонорова Ирина Владимировна – заведующая терапевтическим отделением ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ». E-mail: nikirina80@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikirina80@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1+615.015.2

## ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© Агеенкова О.А.<sup>1</sup>, Милягин В.А.<sup>1</sup>, Чудаева О.В.<sup>1</sup>

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

### Резюме

**Цель.** Изучить влияния фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на структурно-функциональные особенности сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца.

**Методика.** В открытом одноцентровом неконтролируемом наблюдательном исследовании приняло участие 63 пациента (45 мужчин и 18 женщин) с АГ (I-II степени) и ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) в возрасте от 40 до 67 лет, средний возраст 55,1±7,6 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа в дополнение к базовой терапии получала фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и диуретика (Д) индапамида, 2 группа – фиксированную комбинацию иАПФ периндоприла и антагониста кальция (АК) амлодипина. Перед началом терапии и через 24 недели проведены: офисное измерение АД, оценка показателей суточного мониторирования АД (СМАД), Холтеровского мониторирования ЭКГ, оценка показателей жесткости сосудистой стенки, эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что прием фиксированных комбинаций препаратов приводил к снижению показателей систолического, диастолического, пульсового артериального давления, показателей жесткости по сосудам эластического и мышечного типов на фоне терапии иАПФ+Д и преимущественно по сосудам эластического типа на фоне терапии иАПФ+АК.

**Заключение.** Сделан вывод о наличии выраженного гипотензивного эффекта фиксированных комбинаций препаратов, органопротекторных возможностях данных комбинаций, что потенциально способствует снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных АГ и ИБС.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики

## FIXED COMBINATIONS OF DRUGS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

Ageenkova O.A.<sup>1</sup>, Milyagin V.A.<sup>1</sup>, Chudayeva O.V.<sup>1</sup>

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

### Abstract

**Objective.** To study the effect of fixed combinations of antihypertensive drugs on the structural and functional features of the heart and vessels in patients with arterial hypertension and coronary heart disease.

**Methods.** The open single-center uncontrolled observational study involved 63 patients (45 men and 18 women) with AH (I-II degree) and IHD (stable angina, postinfarction atherosclerosis) aged 40 to 67 years, average age was 55.1±7.6 years. The patients were divided into 2 groups: group 1 received a fixed combination of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) perindopril and diuretic (D) indapamide in addition to basic therapy, group 2 – a fixed combination of ACE inhibitor perindopril and calcium antagonist (AK) amlodipine.

**Result.** The study showed that the use of fixed combinations of drugs led to a decrease in systolic, diastolic, pulse pressure, and stiffness indicators for elastic and muscular types of vessels during therapy with ACE +D and mainly in vessels of elastic type during therapy with ACE+AK.

**Conclusion.** The study revealed a pronounced hypotensive effect of fixed combinations of drugs, organoprotective capabilities of these combinations, potentially helping to reduce the risk of developing cardiovascular complications in patients with hypertension and coronary artery disease.

**Keywords:** arterial hypertension, coronary heart disease, ACE inhibitors, calcium antagonists, diuretics

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одним из важнейших модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который позволяет снижать общую и сердечно-сосудистую смертности [11]. В течение десятилетия основной целью в лечении пациентов с повышенными цифрами артериального давления (АД), согласно международным и национальным рекомендациям по лечению артериальной гипертонии (АГ), является не только достижение целевых значений артериального давления, но и снижение долгосрочного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. В 2013 г. все государства, члены ВОЗ, приняли «Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013-2020 годы». Этот план направлен на сокращение числа случаев преждевременной смерти от неинфекционных заболеваний на 25% к 2025 году [9]. Распространенность АГ в России, по результатам последнего мониторинга (ЭССЭ РФ), составила 44%, что достоверно выше показателей, полученных в программе Мониторинга АГ (39,7%) [2, 3]. В новых Рекомендациях в качестве базовой антигипертензивной терапии сохраняются 5 классов препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные и тiazидоподобные (ТД), такие как хлорталидон или индапамид) (I A). Эксперты обратили особое внимание на необходимость начала терапии с 2-х препаратов для большинства пациентов. Комбинированная терапия в качестве начальной стратегии обоснована опасениями низкой эффективности одного препарата у большинства пациентов, перспективой длительного титрования дозы с последующим присоединением второго препарата на визитах, что увеличивает время до эффективной терапии. Рекомендованными комбинациями антигипертензивных препаратов на первом этапе остаются сочетания блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС (иАПФ или БРА) с АК или ТД, предпочтительно в «одной таблетке» (I A) [12].

Целью исследования явилось изучение влияния фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на структурно – функциональные особенности сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца.

## Методика

В открытом одноцентровом неконтролируемом наблюдательном исследовании с последовательным включением пациентов приняло участие 63 пациента (45 мужчин и 18 женщин) с АГ (I-II степени) и ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) в возрасте от 40 до 67 лет, средний возраст  $55,1 \pm 7,6$  лет. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Диагнозы установлены по данным анамнеза, клинических и лабораторных методов исследования. До включения в исследование пациентам была выполнена селективная коронароангиография на двухпроекционной ангиографической установке «Axiom. Artis VA» (Simens, Германия), значимые поражения коронарных сосудов выявлены у 46% пациентов.

Критерии исключения из исследования: острый инфаркт миокарда (ИМ), симптоматическая АГ, сахарный диабет (СД), нарушения ритма и проводимости (мерцательная аритмия, дисфункция синусового и атриовентрикулярного узлов), гемодинамически значимые пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса (по NYHA), почечная и печеночная недостаточности. Сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии и не оказывали влияние на исследуемые показатели. Все пациенты до включения в исследование получали стабильную базовую терапию, согласно рекомендациям по лечению пациентов с ИБС [8]. Базовая терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антиагреганты, статины) была неизменной в течение 3 мес. У всех включенных в исследование цифры АД превышали целевые значения [3]. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии: 1 группа в дополнение к базовой терапии получала фиксированную комбинацию иАПФ периндоприла и диуретика (Д) индапамида, 2 группа – фиксированную комбинацию иАПФ периндоприла и антагониста кальция (АК) амлодипина. Перед началом терапии и через 24 нед. проведены: офисное измерение АД, оценка показателей суточного мониторирования АД (СМАД),



Холтеровского мониторирования ЭКГ, оценка показателей жесткости сосудистой стенки, эхокардиографическое исследование.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, включенных в исследование

Показатели	N=63
Возраст, лет	55,1±7,6
САД офисное, мм рт ст	159,2±13,2
ДАД офисное, мм рт ст	94,5±8,4
Ср. ЧСС, уд. в мин.	63±7,9
Наследственность, %	44,3
Курение, %	36,8
ХС >5,2 ммоль/л, %	41,7
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> , %	40
ИМ в анамнезе, %	46

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда

Офисное измерение АД (АД оф.) проводили по методу Н.С. Короткова с точностью до 2-х мм рт.ст. 3 раза на обеих руках на первом визите, на последующих визитах на руке с наибольшими показателями АД. За значения АД оф. принимались средние величины 3-х измерений.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с использованием носимого монитора с осциллометрическим методом регистрации АД VPLab (ООО «Пётр Телегин», Россия). Измерения АД, ЧСС осуществлялись каждые 15 мин. днем и каждые 30 мин. в ночное время (более частое проведение измерений в ночное время приводит к нарушению сна, что сказывается на достоверности результатов). Оценивались следующие показатели: суточное, дневное и ночное САД, ДАД, пульсовое АД, вариабельность САД, ДАД (ВРСАД, ВРДАД). За рекомендуемые нормативные значения показателей приняты: САД /ДАД < 135/85 мм рт. ст. – в период бодрствования, < 120/70 мм рт. ст. – в период сна, пульсовое АД (ПАД) < 53 мм рт. ст., индексы времени САД, ДАД (ИВСАД, ИВДАД) <15% [3]. Также была проведена оценка суточного профиля АД. Пациенты с оптимальным снижением АД (10 - 20%) относились к группе dipper, с недостаточным снижением АД (0-10 %) – non-dipper, с ночным повышением АД – night-peaker, с избыточным снижением АД (более 20 %) – over-dipper.

ХМ ЭКГ осуществлялось в течение 24 ч. с помощью монитора «Digi Trak Plus» (Philips, США). Проводилась оценка наличия нарушений ритма и ишемических изменений. Критерием выявления ишемии миокарда являлось смещение ST≥0,1 mV, регистрируемое ≥1 мин. и отстоящее от других эпизодов на 1 мин.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили на аппарате Sonos-2500 (Hewlett Packard, США). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). За норму принимались значения ИММЛЖ < 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и <110 г/м<sup>2</sup> для женщин. Оценивались показатели конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка (КДР см, КСР см).

Состояние сосудистой стенки оценивали плече-лодыжечным методом объёмной сфигмографии с помощью прибора VaSera -1000 («Fucuda Denshi», Япония) по следующим показателям: скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВ э) и мышечного СРПВ м типов, сердечно - лодыжечному сосудистому индексу (CAVI).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. (Statsoft Inc., USA). Рассчитывали средние величины (M), их стандартные отклонения (SD). Достоверность различий оценивали по тесту ANOVA. Данные представлены в виде M±SD.

## Результаты исследования и их обсуждения

По результатам офисного измерения АД в 1-й группе средние значения 3-х измерений составили 166,2±7,1 мм рт. ст., во 2-й группе – 167,4±7,9 мм рт. ст. Проанализированы показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и профиль АД у пациентов обследуемых

групп. Результаты исследования не выявили достоверных различий среднесуточных, дневных и ночных показателей ДАД, а также показателей ВРСАД, ВРДАД перед началом комбинированной антигипертензивной терапии (табл. 2).

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования артериального давления обследуемого контингента на фоне комбинированной терапии

Показатели, сутки	1 группа исходно (n=32)	1 группа иАПФ+Д (n=32)	% снижения	2 группа исходно (n=31)	2 группа иАПФ+АК (n=31)	% снижения
САД, мм рт. ст.	154,9±10,1	123,7±8,1*	20,2	158,9±12,3	124,3±7,3**	21,6
ДАД, мм рт. ст.	91,3±5,5	76,5±6,7*	16,5	94,1±6,0	74,5±4,6*	21,3
ИВ САД, %	65,3±4,2	24,7±7,4**	63	66,6±14,2	21,3±3,7**	69
ИВ ДАД, %	52,1±2,2	21,6±8,6**	60	52,5±12,5	19,1±2,2**	63,7
ВР САД, %	16,3±13,1	14,3±3,2*	12,3	16,1±10,6	13,3±3,2*	17,4
ВР ДАД, %	9,0±1,7	8,7±1,2	3,5	9,6±1,9	9,0±1,7	6,3
ПАД, мм рт. ст.	58,8±5,8	47,4±5,4*	20,1	60,2±6,7	51,4±5,4*	15,0
ЧСС, уд/мин	72,4±2,5	69,1±2,7	4,2	72,4±2,2	72,4±2,6	0

Примечание: \* p<0,05, \*\* p<0,01. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления; ВР САД – вариабельность систолического артериального давления; ВР ДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений

При анализе данных СМАД на фоне комбинированной терапии отмечено снижение всех основных показателей: САД, ДАД, ИВСАД, ИВДАД, наиболее выраженное при использовании комбинации иАПФ + АК (\*\* p<0,01). Показатели ПАД были ниже в группе находившейся на комбинированной терапии иАПФ + Д. Пульсовое давление отражает степень ригидности стенок крупных артерий, их «жесткость» и коррелирует с гипертрофией левого желудочка сердца, а следовательно и с изменениями коронарного кровотока [6, 7] и может свидетельствовать о выраженном кардиопротективном эффекте данной комбинации. Показатели ВРДАД и ЧСС на фоне приема иАПФ + АК и иАПФ + Д существенно не менялись. При анализе суточного профиля АД на базовой терапии выявлено достоверно (\*p<0,05, \*\* p<0,01) большее количество пациентов, имеющих патологический профиль АД («non - dipper», «night - peaker»). Нормальный суточный ритм и адекватное снижение в ночные часы, как САД, так и ДАД («dipper») отмечены только у 9 пациентов 1-й и 8 пациентов 2-й групп. На фоне проводимой терапии отмечено увеличение количества пациентов, имеющих нормальный суточный профиль АД («dipper»), при этом сохраняется часть пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы, однако количество таких пациентов достоверно больше в группе получающей терапию иАПФ + Д в дополнение к базовой терапии (табл. 3).

Таблица 3. Показатели суточного профиля артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления

Профиль АД	1 группа исходно (n=32)	1 группа иАПФ+Д (n=32)	2 группа исходно (n=31)	2 группа иАПФ+АК (n=31)
«Dipper»	9 (28,1%)	21 (65,6%)**	8 (25,8%)	24 (77,4%)**
«Over-dipper»	0	0	0	2(6,4%)
«Night-peaker»	2 (6%)	0	3 (9,7%)	0
«Non-dipper»	21 (65,6%)	11 (34,4%)*	20 (64,5%)	5 (16,1%)**

Примечание: \*p<0,05, \*\* p<0,01

Во 2-й группе появились пациенты с избыточным снижением АД. Наличие в 2-х группах пациентов с недостаточным и избыточным снижениями АД является неблагоприятным фактором в плане развития сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы и требует дополнительного внимания и коррекции антигипертензивной терапии. Проанализированы показатели жесткости магистральных сосудов и уровни АД у больных обследованных групп, данные представлены в (табл. 4).

По результатам исследования на фоне комбинированной терапии иАПФ+Д отмечено достоверное (\*p<0,05) улучшение показателей жесткости артерий: СРПВ по артериям мышечного (13,8%) и

эластического (15,4%) типов и индекса жесткости сосудистой стенки САVI. Комбинация иАПФ + АК оказывала более выраженное влияние на СРПВ по сосудам эластического типа (19,8%), чем на СРПВ по сосудам мышечного типа (8,7%). Снижение показателя жесткости сосудистой стенки САVI (на 13%) менее выражено, чем САVI (14,3%) на фоне комбинированной терапии иАПФ+Д.

Таблица 4. Показатели объемной сфигмографии обследуемого контингента

Показатели	1 группа (n=32)	1 группа (n=32)	% снижения	2 группа (n=31)	2 группа (n=31)	% снижения
САД, мм рт. ст	161,1±7,3	132,1±7,3*	18,1	164,0±6,3	130,1±8,3*	20,1
ДАД, мм рт. ст	94,3±10,7	79,3±4,7*	16	96,2±6,2	80,2±8,2*	16,7
Ср. АД, мм рт. ст	120,8±5,1	103,8±8,4*	14,1	128,8±7,4	103,8±9,1*	19,5
СРПВ м, (м/с)	8,0±0,8	6,9±1,2	13,8	8,1±1,4	7,4±1,3	8,7
СРПВ э, (м/с)	15,6±2,4	13,2±1,6*	15,4	16,2±2,2	13,0±1,2*	19,8
САVI, ед.	9,1±0,7	7,8±1,1*	14,3	9,3±1,9	8,1±0,9*	13

Примечание: \*p<0,05. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Ср. АД – среднее артериальное давление; СРПВ м – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа; СРПВ э – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа; САVI – сердечно - лодыжечный сосудистый индекс

Исходное повышение ИММЛЖ свидетельствует о наличии у пациентов гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а отсутствующее при этом снижение ФВ может свидетельствовать о том, что систолическая функция сохранена. Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики продемонстрировал положительную динамику параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 12,9% (\*p<0,05) на фоне терапии иАПФ+Д и на 15,5% (\*p<0,05) на фоне терапии иАПФ+АК. Выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения (увеличение Е/А на 11,4% и на 15,9 % соответственно p<0,05), что было связано с регрессом гипертрофии и наиболее выражено в группе пациентов, принимавших комбинацию иАПФ+АК. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ за время наблюдения увеличилась на 10,9% (\*p<0,05) у пациентов на фоне терапии иАПФ+Д и на 11,7% на фоне терапии иАПФ+АК (\*p<0,05) (табл. 5).

Таблица 5. Показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов обследуемых групп

Показатели	1 группа (n=32)	1 группа (n=32)	2 группа (n=31)	2 группа (n=31)
КСР, см	3,5±0,5	3,25±0,4	3,7±0,3	3,1±0,8
КДР, см	4,9±0,5	4,82±0,4	4,95±0,2	4,8±0,3
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	126,3±1,9	110,1±3,2*	131,3±2,1	111,3±2,1*
Е/А, ед.	0,94±0,6	1,06±0,5*	0,9±0,2	1,07±0,2*
ФВ, %	61,6±1,9	69,1±2,6*	61,0±1,2	69,02±1,3*

Примечание: \*p<0,05. КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; Е/А – показатель диастолической функции левого желудочка

По данным ХМЭКГ ишемические изменения сегмента ST (элевация/депрессия) зарегистрированы у 14 (43%) пациентов 1-й группы и у 15(48%) – 2-й группы. Количество эпизодов депрессии/элевации ST варьировало от 2 до 8. Суммарная суточная продолжительность эпизодов смещения сегмента ST в сутки на 1 пациента составляла 19 мин. Результаты исследования показали достоверное (\*\*p<0,01) снижение эпизодов депрессии/элевации ST на фоне комбинированной терапии, преимущественно иАПФ+АК, а также уменьшение общей длительности эпизодов смещения сегмента ST (табл. 6)

Таблица 6. Показатели Холтеровского мониторирования электрокардиографии у пациентов обследуемых групп

Показатели	1 группа (n=32)	1 группа (n=32)	% снижения	2 группа (n=31)	2 группа (n=31)	% снижения
Кол-во эпизодов, сут.	6,5±1,5	5,2±0,4	8	6,7±1,3	3,1±0,8**	53,8**
Продолжительность эпизодов, мин.	16,9±2,9	13,2±0,4	21,9*	14,95±0,2	6,8±0,3**	54,6**

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01

Более значимая положительная динамика сегмента ST на фоне комбинированной терапии иАПФ + АК, вероятно обусловлена действием АК, положительно влияющего на кровоток и уменьшающего потребности миокарда в кислороде через снижение постнагрузки.

Во всем мире с повышенными значениями показателей артериального давления (АД) ассоциированы более 7 млн. смертей ежегодно. Это особенно актуально для РФ, где болезни системы кровообращения занимают ведущее место в структуре общей смертности. В 2006 г. смертность от болезней системы кровообращения (БСК) составляла 864,8 на 100 тыс. населения, в 2013 г. – 698,1 на 100 тыс. населения [4, 5].

Между уровнем артериального давления и риском ССЗ отмечена взаимосвязь, не зависящая от других факторов риска. Анализ данных, полученных в результате обследования пациентов, показывает, что наличие эндотелиальной дисфункции способствует прогрессированию АГ и ИБС, вместе с тем, сами заболевания без должного внимания способны усугублять эндотелиальное повреждение. Оба патологических процесса стимулируют друг друга. Стабильно повышенные значения АД могут привести к дисфункции эндотелия, увеличению тонуса гладких мышц сосудов, сосудистому ремоделированию, которые сопровождаются ростом периферического сопротивления. Повышенное сосудистое сопротивление – фактор прогрессирования АГ. У больных ИБС первой реакцией на нестабильность является нарушение диастолической функции ЛЖ в виде повышения регидности и снижения растяжения стенок ЛЖ, поэтому регресс ремоделирования сосудистой стенки, проявившийся в снижении параметров ее жесткости, по результатам нашего исследования, является фактором, способствующим нормализации диастолической функции ЛЖ за счет снижения постнагрузки на миокард.

Жесткость сосудистой стенки, сравнительно недавно включенной в перечень органов-мишеней, и, соответственно, вазопротективные эффекты комбинаций антигипертензивных препаратов привлекают самое пристальное внимание кардиологов, занимающихся проблемами АГ. Влиянию антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки посвящен ряд исследований, где продемонстрирован неодинаковый и неоднозначный эффект. По результатам некоторых исследований только интенсивный контроль АД уменьшает СРПВ [10]. Однако есть исследования, где эффект антигипертензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую с их влиянием на АД [6]. В нашем исследовании прием фиксированных комбинаций препаратов приводил к снижению показателей жесткости по сосудам эластического типа на фоне терапии иАПФ+Д и преимущественно по сосудам эластического типа на фоне терапии иАПФ+АК. Этот факт соответствует ранее опубликованным данным о комбинации периндоприл/индапамид [1].

## Заключение

Одинаковые факторы риска, похожие механизмы развития и прогрессирования АГ и ИБС негативно влияют на общий сердечно-сосудистый риск. Полученные результаты подтверждают наличие выраженного гипотензивного эффекта фиксированных комбинаций препаратов иАПФ+Д и иАПФ+АК, а также свидетельствуют о высоких органопротективных возможностях данных комбинаций, что потенциально связано со снижением риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных АГ и ИБС.

## Литература (references)

1. Масленникова О.М., Романчук С.В., Рачкова С.А., Назарова О.А. Влияние гипотензивной терапии на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. – 2008. – №9. – С. 33-36. [Maslennikova O.M., Romanchuk S.V., Rachkova S.A., Nazarova O.A. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2008. – N9. – P. 33-36 (in Russian)]
2. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №1. – С. 9-13 [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. et al. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. – V.10, N1. – P. 9-13 (in Russian)]
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5-26. [*Sistemnye gipertenzii*. Systemic hypertension. – 2010. – N3. – P. 5-26 (in Russian)]

4. Самородская И.В., Кондрикова Н.В., Казачек Я.В., Барбаш О.Л., Бойцов С.А. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – №4. – С. 67-72. [Samorodskaya I.V., Kondrikova N.V., Kazachek Ya.V., Barbash O.L., Boytsov S.A. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. Complex problems of cardiovascular diseases. – 2015. –N4. – P. 67-72 (in Russian)]
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – №10. – С. 4-12. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology. 2014. – N10. – P. 4-12. (in Russian)]
6. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications // American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2002. – V.1, N5. – P. 387-397.
7. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., Smulyan H. et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a Franch male population // Hypertension. – 1997. – N30. – P. 1410-1415.
8. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease 2013// Russian Journal Of Cardiology. – 2014. – V.7, N11. – P. 7-79.
9. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility // World Health Organization. – 2014. – 280 p.
10. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y. et al. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients // American Journal Hypertension. – 2003. – V.16, N11, Pt.1. – P. 959-965.
11. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – V. 360, Iss.9349. – P. 1903-1913.
12. Williams B., Mancia G. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2018. – N39. – P. 3021-3104.

### Информация об авторах

*Агеенкова Ольга Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgamd2009@rambler.ru

*Милягин Виктор Артемьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin\_va@mail.ru

*Чудаева Ольга Валентиновна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России E-mail: chudaevIN@yandex.ru

УДК 617.586-02:616.379-008.64 (575.2)(04)

## ЛИМФОСТИМУЛЯЦИЯ И БАКТЕРИОФАГИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

© Жолдошбеков Е.Ж., Авасов Б.А.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить эффективность применения лимфотропной антибиотикотерапии в сочетании с фаготерапией в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы.

**Методика.** В первый день в первый и второй межпальцевой промежуток после обработки 70% спиртом строго подкожно вводили 2500 МЕ гепарина + 1 мл 0,25% раствора новокаина, после вводили 2,5 мг химотрипсина, растворенного в 2,0 мл физиологического раствора.

После введения, не вынимая иглу, ждали 5 мин., а после вводили антибиотик цефалоспоринового ряда 1,0. На вторые сутки накладывали жгут на нижнюю треть бедра за 15-20 мин. до начала вышеуказанной процедуры. После, в такой же последовательности, вводили в среднюю треть бедра сзади. Вид возбудителя и чувствительность его к антибиотикам определялась диско-диффузным методом с использованием среды Мюллер-Хинтона.

**Результаты.** Наблюдение проведено за 151 больными с гнойными осложнениями синдрома диабетической стопы. Лимфотропная антибиотикотерапия с фаготерапией значительно сокращает сроки очищения, появления грануляции и эпителизации раны по сравнению с группой контроля, в которой получали традиционное лечение.

**Заключение.** Сделан вывод, что применение регионарной лимфостимуляции в сочетании с бактериофагом «Фагио» большинстве случаев предотвращало прогрессирование воспалительного процесса и способствовало к более быстрому очищению и эпителизации раны по сравнению с группой контроля, которая получала традиционное лечение.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, гной, бактериофаг, лечение

## LYMPHOSTIMULATION AND BACTERIOPHAGES IN THE TREATMENT OF PURULENT COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Zholdoshbekov E.Zh., Avasov B.A.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 92, Akhunbaev St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic

### Abstract

**Objective.** To study the effectiveness of the use of lymphotropic antibiotic therapy in combination with phagotherapy in the treatment of purulent complications of diabetic foot syndrome.

**Methods.** On the first day, 2500 IU of heparin + 1 ml of a 0.25% solution of novocaine was strictly subcutaneously injected on the first and second interdigital intervals after treatment with 70% alcohol, and then 2.5 mg of chymotrypsin dissolved in 2.0 ml of physiological saline were injected.

After the injection, without taking out the needle, they waited for 5 minutes, with subsequent injection of antibiotic, cephalosporin series 1.0. On the second day, a tourniquet was applied to the lower third of the thigh 15-20 minutes before the beginning of the above procedure. After that, in the same sequence, it was injected into the middle third of the thigh from behind.

The type of pathogen and its sensitivity to antibiotics was determined by the disco-diffuse method using the Mueller-Hinton medium.

**Results.** The observation was conducted for 151 patients with purulent complications of diabetic foot syndrome. Lymphotropic antibiotic therapy with phage therapy significantly reduces the time of cleansing, the appearance of granulation and epithelialization of the wound compared with the control group in which traditional treatment was applied.

**Conclusions** It was concluded that the use of regional lymphostimulation in combination with bacteriophage "Fagio" in most cases prevented the progression of the inflammatory process and contributed to a more rapid cleansing and epithelialization of the wound compared with the control group that received traditional treatment.

*Keywords:* diabetic foot, pus, bacteriophage, treatment

## Введение

Главной проблемой в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы остается эффективность использования противовоспалительных и антибактериальных препаратов, которая требует подхода, учитывающий чувствительность микрофлоры раны. Сочетание нескольких видов инфекционного агента или переход условно патогенных в патогенные формы ухудшает эффективность антибактериальной терапии и соответственно прогноз лечения [1, 2]. Существует множество методов антибиотикотерапии и одним из них является лимфотропное введение лекарственных препаратов. Установлено, что при этом создается высокая концентрация препарата в очаге поражения. Многие авторы, используя данный метод, получили хорошие результаты [3-5].

В 30-х годах двадцатого столетия началась использования бактериофагов при лечении кишечной инфекции. В данное время бактериофаги нашли применение даже в педиатрии [6]. Учитывая вышесказанное, использовали метод не прямой лимфотропной антибиотикотерапии в сочетании с местным применением бактериофага «Фагио» в лечении больных с гнойными осложнениями синдрома диабетической стопы.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение эффективности применения лимфотропной антибиотикотерапии в сочетании с фаготерапией в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы.

## Методика

Под нашим наблюдением находились 115 больных, которые получили лечение в хирургических отделениях городской клинической больницы №1. Сахарный диабет в стадии компенсации было у 14 (9,3%), субкомпенсации у 42 (27,8%) и декомпенсации у 59 (51,3%) больных. Нейропатическая стопа была у 75 (49,6%), ишемическая – у 17 (11,3%) и смешанная – у 23 (20,0%) пациентов. Основное количество больных были госпитализированы с трофическими язвами 84 (55,6% больных), а инфицированные раны отмечены у 31 (20,5%) пациентов. Для контроля эффективности проводимого лечения нами проведено наблюдение за группой контроля (109 больных), которые получали традиционное лечение. По полу, возрасту и характеру основного заболевания они были идентичны друг другу.

В стационаре было проведено изучение количественной и качественной характеристик микрофлоры раневой поверхности и чувствительности их к антибиотикам, в результате которой идентифицировано 59 видов бактерий. При этом в 42% случаев получили микробную ассоциацию, а в 29% случаев высеяна стафилококковая инфекция. При определении количества микробных тел в 1 г ткани за критический уровень считали, когда имелся рост колоний «сплошь», а также «скудный и «единичный», когда рост колоний практически отсутствовал. Обследование проведено при поступлении, 6-7 сут. и на 12 сут. При этом выяснено, что практически в 75% случаев в ране имелся рост колоний «сплошь», скудный – в 20% и только в 5% случаев отмечен рост колоний «единичный».

Статистическая обработка результатов проведена методами вариационной статистики. Определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), ошибку средней арифметической (m). Для сравнения количественных величин в основной и контрольной группе больных использовали коэффициент Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении больные консультировались эндокринологом, проводилась коррекция уровня сахара в крови, детоксикационная, общеукрепляющая терапия. В стационаре больных переводили на простой инсулин, так как действие его кратковременное, соответственно и доза подбиралась легче. Тяжелым больным по показаниям переливали одногруппную эритроцитарную массу,

свежезамороженную плазму.

Каприн А.Д. и соавт. [3], изучив концентрацию внутривенного и лимфотропного введения антибиотиков в эякуляте и моче у пациентов при острых урологических заболеваниях установили их более длительное наличие в эффективных терапевтических дозах при лимфотропном пути по сравнению с традиционным путем введения этих препаратов. Кроме того, при этом сокращался не только общий койко-день, а также кратность и суммарное введение общей дозы антибиотиков. Изучив эти данные, мы также воспользовались методикой регионального лимфотропного введения антибиотиков для профилактики гнойных осложнений при синдроме диабетической стопы.

В первый день в первый и второй межпальцевой промежутки после обработки 70% спиртом строго подкожно вводили 2500 МЕ гепарина + 1 мл 0,25% раствора новокаина, после вводили 2,5 мг химотрипсина, растворенного в 2,0 мл физиологического раствора. После введения, не вынимая иглу, ждали 5 мин., а после вводили антибиотик цефалоспоринового ряда 1,0, растворенного в 3,0 физиологического раствора. После процедуры накладывали полуспиртовую повязку. На вторые сутки накладывали жгут на нижнюю треть бедра за 15-20 мин. до начала вышеуказанной процедуры. После, в такой же последовательности, вводили в среднюю треть бедра сзади. Также накладывали полуспиртовые повязки на 12 ч. Причиной такого чередования при введении в одно и то же место является формирование инфильтрата с последующим нагноением.

Раны промывались 3% раствором перекиси водорода, иссекались некротические ткани, затем накладывали повязки (турунда или салфетки), пропитанные раствором «Фагио». По своему фармакологическому действию бактериофаг является специфическим вирусом бактерии, который адсорбируется на мембране клетки гомологической бактерии. проникает в клетку и лизировывает ее. В составе «Фагио» входят селективные, только вирулентные фаги бактерий: Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, что обеспечивает высокую активность и эффективность препарата. Как отмечает С.М. Захаренко [2], бактерии не имеют общих механизмов устойчивости к антибиотикам и фагам, поэтому могут применяться и при выявлении устойчивости к одному из препаратов, и в сочетании антибиотик+бактериофаг. Особенно эффективной оказалась такая комбинация для разрушения микробных биопленок. Независимо от способа введения, препараты бактериофагов проникают в кровь и лимфу и попадают в очаг воспаления. Перевязки проводили ежедневно, а при необходимости – каждые 12 ч., т.е. 2 раза в сут. После очищения раны использовали гель «Куриозин» (цинка гиалуронат).

В процессе лечения проводили анализ макроскопических изменений в ране: спадение отека, уменьшение и исчезновение гиперемии, уменьшение количества отделяемого из раны, полное очищение раны, появление грануляций, начало эпителизации. Для выяснения вида возбудителя и чувствительность его к антибиотикам исследовалась микрофлора раны по диско-диффузному методу с использованием среды Мюллер-Хинтона.

Для проведения исследования материал из раны брали при соблюдении всех правил асептики. При этом кожа вокруг раны обрабатывалась 70% раствором спирта или другим антисептиком, некротические массы, детрит гной удаляли стерильной салфеткой. Материал забирали стерильным ватным тампоном круговыми вращательными движениями в глубине раны от центра к периферии. Материал доставлялся в лабораторию не позднее 2-х часов после забора. Посев проводился одномоментно на 4 типа питательных сред: простой питательный агар, кровяной агар, шоколадный агар и среду Эндо для выделения энтеробактерий. Всего проведено 211 исследований у 115 пациентов, было идентифицировано 36 видов бактерий. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами были грамположительные кокки-74%, из них чаще выделяли Staphylococcus aureus, epidermidis и гемолитический стрептококк группы А. Среди грамотрицательной флоры часто выделяемыми бактериями была синегнойная палочка. В 44% случаев получили микробную ассоциацию. Тесты на чувствительность выделенных бактерий были представлены к 22 противомикробным препаратам. В общей популяции исследованных штаммов, наибольшую резистентность бактерии проявили в отношении пенициллина - 94,8% исследованных штаммов, ампициллина – 72,5%, доксициклина – 66,7%, цефаклора-83,7%, полимиксину-92,5%, линкомицину-85,7%, канамицину-81,2%.

Дибиров М.Д. и соавт. [1] отмечают хорошую эффективность при пероральном применении диклоксациллина, ципрофлоксацина, а также цефалоспоринов 2-го поколения: цефиксима или цефуроксима. Проведенные наши исследования также подтвердили, что наибольшую чувствительность бактерии проявляют в отношении оксациллина (71,1%), ломефлоксацина (71,9%), ципрофлоксацина (70,4%), рифампицина (67,5%), гентамицина (57,6%), цефазолина (68,6%), цефотаксим-75,5%. При анализе данных микрофлоры выяснено, что практически в 46%



случаях высеяна микробная ассоциация, 22% случаях стафилококковая инфекция, 9% кишечная палочка, 16% синегнойная палочка и протей 7%.

При изучении микробной обсемененности раны выяснено, что у 56 (73,7%) пациентов выявлен рост микрофлоры «сплошь», лишь у 2 (2,6%) «единичный» и у 18 (23,7%) - «скудный» рост. На 12 сутки микрофлора «сплошь» высеяна у 32 (42,1%), «скудный» – у 39 (51,2%) и «единичный» – у 5 (6,6%). По мере увеличения срока лечения наблюдалось достоверное уменьшение числа больных со сплошным ростом микрофлоры. При анализе макроскопических показателей выяснено, что полное очищение раны достигнуто на 13,1 сут., появление грануляции на 13,3 и начало эпителизации на 15,1 сут. В контрольной группе отмечалась отставание на очищение раны на 1,5 и появление грануляции, эпителизации на 2,7 сут.

## Выводы

1. Больные СДС, осложненной гнойно-некротическим процессом, представляют группу, трудно поддающихся лечению. Нарушенный обмен веществ способствует возникновению и прогрессированию гнойно-некротического процесса.
2. Применение регионарной лимфостимуляции в сочетании с бактериофагом «Фагио» большинстве случаев предотвращало прогрессирование воспалительного процесса и способствовало к более быстрому очищению и эпителизации раны по сравнению с группой контроля, которая получала традиционное лечение.

## Литература (references)

1. Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Прошин А.В. и др. Рациональная антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т.18, №2. – С. 113-114. [Dibirov M.D., Gadzhimuradov R.U., Proshin A.V. i dr. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. Angiology and Vascular Surgery. – 2012. – V.18, N2 – P. 113-114 (in Russian)]
2. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее // *Медицинский совет*. – 2013. – №2. – С. 72-74. [Zakharenko S.M. *Meditsinskii sovet*. Medical Council. – 2013. – N2. – P. 72-74 (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Кочетов А.Т., Костин А.А. и др. Преимущество лимфотропного введения антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний мужских половых органов // *Вопросы урологии и андрологии*. – 2013. – Т.2, №4. – С. 12-15. [Kaprin A.D., Kochetov A.T., Kostin A.A. i dr. *Voprosy urologii i andrologii*. Questions of urology and andrology. – 2013. – V2, N4. – P. 12-15. (in Russian)]
4. Прошин А.В. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2012. – 32 с. [Proshin A.V. *Khirurgicheskoe lechenie gnoino-nekroticheskikh oslozhenii sindroma diabeticheskoi stopy (doctoral dis.)*. Surgical treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome (Autor's Abstract of Doctoral Thesis. – Moscow, 2012. – 32 p. (in Russian)]
5. Федотова Е.Н., Черниченко И.Л., Семанов К.В. Патогенетическое обоснование регионарной брюшинной лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните // *Вестник Новгородского государственного университета*. – 2013. – №1. – С.21-25. [Fedotova E.N., Chernichenko I.L., Semanov K.V. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo univetsiteta*. Bulletin of the Novgorod State University. – 2013. – N1. – P. 21-25. (in Russian)]
6. Щербаков И.М. Бактериофаги: что мы знаем о них? Современные возможности фаготерапии в практике врача педиатра // *Медицинский совет*. – 2013. – №2. – С.56-62. [Shcherbakov I.M. *Meditsinskii sovet*. Medical Council. – 2013. – N2. – P.56-62. (in Russian)]

## Информация об авторах

Жолдошбеков Есенгелди Жолдошбекович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: docent-68@mail.ru

Авасов Бакыт Артысбекович – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им.И.К. Ахунбаева. E-mail: avasov\_bakyt@mail.ru

УДК 611.714

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШИРИНЫ ЗУБНЫХ ДУГ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ЖЕНЩИН В СТРУКТУРЕ КРАНИОФАЦИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

© Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1*

### Резюме

**Цель.** Определить особенности показателей ширины зубных дуг верхней челюсти у женщин зрелого возраста и выявить коррелятивные соотношения с некоторыми параметрами черепа.

**Методика.** Исследованы морфометрические показатели ширины зубных дуг верхней челюстей. Работа выполнена на 75 препаратах черепов различных краниотипов людей женского пола зрелого возраста с физиологической окклюзией зубов. При исследовании зубных дуг основные точки устанавливали на медиальных и дистальных углах коронок зубов с вестибулярной и небной сторон. Ширина зубной дуги измерялась между клыками, премолярами, 1-ми и 2-ми молярами в установленных точках вестибулярного и небного контуров.

**Результаты.** Выявлено, что ширина зубных дуг со стороны вестибулярной и небной поверхностей у женщин на всех уровнях измерения была значительно меньше ширины лица и челюстного указателя ( $p < 0,001$ ). Со стороны небной поверхности ширина зубных дуг на всех уровнях измерения каждого краниотипа была меньше верхней высоты, ширины лица, межгнатической его части ( $p < 0,001$ ) и превосходила высоту зубоальвеолярной части ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение.** Анализ корреляционных связей показателей зубных дуг с параметрами черепа выявил превосходство значения ширины зубных дуг верхней челюсти с вестибулярной стороны у лиц женского пола зрелого возраста на уровне моляров при брахикранном и долихокранном типе черепа. Параметр высоты зубоальвеолярной части верхней челюсти и высоты межгнатической части уступали ширине дуг, как с вестибулярной, так и с небной поверхностями во всех краниотипах. Это позволяет утверждать о выявленных закономерностях ширины зубных дуг

*Ключевые слова:* ширина зубных дуг, краниофациальный комплекс, краниотип, морфометрия

## FEATURES OF UPPER JAW IDENTAL ARCH WIDTH IN WOMEN IN THE STRUCTURE OF THE CRANIOFACIAL COMPLEX

Efimova E.Yu., Krayushkin A.I., Efimov Yu.V.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia*

### Abstract

**Objective.** To determine the features of the indices of the width of the dental arches of the upper jaw in mature women and to reveal correlative relationships with certain parameters of the skull.

**Methods.** The morphometric parameters of the dental arch width of the upper jaws were studied. The work was performed on 75 preparations of skulls of various craniotypes of mature females with physiological occlusion of teeth. When examining dental arches, the main points were established on the medial and distal angles of the tooth crowns from the vestibular and palatal sides. The width of the dental arch was measured between the canines, premolars, 1 and 2 molars at the established points of the vestibular and palatal contours.

**Results.** It was revealed that the width of the dental arches from the side of the vestibular and palatal surfaces in women at all levels of measurement was significantly less than the width of the face and the jaw pointer ( $p < 0.001$ ). From the palatal surface, the width of the dental arches at all levels of measurement of each craniotypic was less than the upper height, width of the face, its intergnatic part ( $p < 0.001$ ) and more than the height of the dental alveolar part ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The analysis of the correlation of the dental arches with the parameters of the skull revealed the superiority of the value of the width of the dental arches of the upper jaw from the vestibular side in the females of mature age at the level of molars in the brachicranial and dolichocranial type of the skull. The parameter of the dento-alveolar part of the upper jaw and the height of the intergnatic part were less

than the width of the arches, both from the vestibular and palatal surfaces in all craniotypes. This allows to assert about the revealed regularities of the dental arches width.

*Keywords:* width of dental arches, craniophatic complex, craniotype, morphometry

## Введение

Одной из фундаментальных задач морфологии является изучение пространственной организации биологических объектов [5]. Зубные дуги находятся во взаимосвязи как с черепом в целом, так и с отдельными его компонентами [2, 8, 11]. Определение параметров зубных дуг по морфологическим параметрам краниофациального комплекса обосновано и эффективно для диагностики и планировании лечения зубочелюстных аномалий [9]. Однако, выполнение диагностических обследований, а также выбор наиболее адекватного метода лечения не возможны без детального изучения закономерностей строения зубных дуг с учетом возрастных, половых особенностей, а также их соотношений с параметрами черепа. Морфометрические особенности зубных дуг, представленные в ряде клинических работ, основываются на биометрическом измерении гнатостатических моделей челюстей [1, 3, 6]. В свою очередь, морфологические исследования, выполненные на нативных препаратах черепов и челюстей, могут способствовать в интерпретации полученных данных.

Цель исследования – определить особенности показателей ширины зубных дуг верхней челюсти у женщин зрелого возраста и выявить коррелятивные соотношения с некоторыми параметрами черепа.

## Методика

Материалом исследования были 75 препаратов черепов людей женского пола зрелого возраста, взятые из архива областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Волгограда и фундаментального музея кафедры анатомии человека Волгоградского государственного медицинского университета». Все препараты отбирались без видимой костной патологии и соответствовали лицам зрелого возраста (21-55 лет), согласно возрастной периодизации, выработанной на научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии АМН СССР в г. Москве (1965) и одобренной на аналогичной конференции в г. Одессе (1975) [7].

Измерения проводили техническим штангенциркулем с ценой деления 0,05 мм. При этом изучались следующие параметры черепа: ширина свода (Eu-Eu; эурин), ширина основания (Au-Au; аурикуляре), верхняя высота лица (N-Pr; назин-простион), ширина лица (Zy-Zy; зигион), высота зубоальвеолярной части верхней челюсти (Sn-Inc; субназале-инцезиве), высота межгнатической части (Sn-Spm; субназале-супраментале). Черепной индекс определяли как соотношение поперечного размера мозгового отдела черепа к его продольному размеру. 31 препарат принадлежали мезокранному типу черепа (черепной индекс 75-79,9%), 28 – брахикранному (черепной индекс  $\geq 80,0\%$ ), 16 – долихокранному (черепной индекс  $\leq 74,9\%$ ).

При исследовании зубных дуг основные точки устанавливали на медиальных и дистальных углах коронок зубов с вестибулярной и небной сторон. На клыках и премолярах определяли наиболее выпуклые части вестибулярного и небного контуров окклюзионной поверхности коронок зубов, на молярах отмечали точки наибольшей выпуклости вестибулярно-мезиального, вестибулярно-дистального и небно-мезиального, небно-дистального контуров. Ширина зубной дуги измерялась между клыками, премолярами, 1-ми и 2-ми молярами в установленных точках вестибулярного и небного контуров.

Статистическая обработка полученных данных проводилась непосредственно из общей матрицы данных «EXCEL 10,0» с привлечением возможностей программы «STATISTICA 6». Группировка вариационных рядов и их обработка проводилась в соответствии с рекомендациями В.М.Зайцева и соавт. (2003). Вариационно-статистический анализ включал определение следующих вариационно-статистических элементов:  $M$ ,  $m$ ,  $t$ ,  $p$  где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – ошибка средней арифметической,  $t$  – доверительный коэффициент,  $p$  – коэффициент достоверности Стьюдента. Различия средних арифметических величин считали достоверными при  $p < 0,05$ . Оценка корреляционных связей проводилась посредством вычисления коэффициента корреляции ( $r$ ). При  $r < 0,3$  корреляцию считали слабой, при  $r = 0,3-0,7$  – средней, при  $r = 0,7 - 0,99$  – сильной.

## Результаты исследования

По нашим данным ширина зубных дуг со стороны вестибулярной и небной поверхностей на всех уровнях измерения была статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше аналогичных показателей ширины свода и ширины основания черепа, не зависели от краниотипа и связана с этими параметрами сильной и прямой корреляцией ( $r = +0,73$ ).

Сравнительный анализ ширины зубных дуг верхней челюсти с параметрами черепа у женщин зрелого возраста выявил, что верхняя высота лица на всех препаратах превосходила ширину зубных дуг со стороны вестибулярной поверхности на уровне клыков и премоляров ( $p < 0,001$ ) и связана с ними прямой и средней корреляцией ( $r = +0,46 - +0,52$ ).

На мезокранных черепах ширина зубных дуг со стороны вестибулярной поверхности, измеряемая на уровне первых моляров не имела статистически значимой разницы относительно верхней высоты лица ( $p > 0,05$ ) и была связана с ней средней по силе корреляцией ( $r = +0,33$  и  $r = +0,45$ ). На уровне вторых моляров она превосходила верхнюю высоту лица ( $p < 0,01$ ,  $r = +0,57$ ). На брахикранных черепах ширина зубных дуг на уровне первых и вторых моляров значительно превосходила верхнюю высоту лица ( $p < 0,001$ ;  $r = +0,52$ ). На долихокранных черепах на уровне первых моляров сравниваемые показатели были сходными ( $p > 0,05$ ;  $r = +0,31$ ), а на уровне вторых моляров ширина зубных дуг превосходила верхнюю высоту лица ( $p < 0,001$ ;  $r = +0,37$ ; табл. 1 и 2).

Таблица 1. Основные показатели линейных параметров черепа у женщин (мм)

Уровень измерения	Препараты					
	Мезокранные		Брахикранные		Долихокранные	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Ширина свода черепа	123,0-137,0	129,68±0,77	131,0-150,0	142,68±0,32	119-135	126,19±1,18
Ширина основания черепа	103,0-117,0	111,23±0,73	103,0-122,0	115,25±0,29	98-120	108,25±1,21
Верхняя высота лица	48,0-65,0	55,61±0,76	49,0-66,0	54,71±0,97	48,0-64,0	54,63±1,33
Ширина лица	99,0-112,0	105,03±0,58	102,0-116,0	108,11±0,77	99,0-112,0	105,36±1,11
Высота зубоальвеолярной части верхней челюсти	16,9- 25,5	21,82±0,53	16,5-26,4	21,38±0,59	16,8-27,7	21,48±0,83
Высота межгнатической части	33,2- 44,9	39,78±0,77	32,9-47,3	39,24±0,91	34,5-47,8	40,46±1,14

Таблица 2. Морфометрические показатели ширины зубных дуг со стороны вестибулярной поверхности у женщин в зависимости от краниотипа (мм)

Уровень измерения	Препараты					
	Мезокранные		Брахикранные		Долихокранные	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Клыки	26,6-39,5	35,15±0,95	31,8-44,6	38,44±0,89	29,5-40,6	33,46±0,71
Первые премоляры	36,2-49,5	43,18±0,73	43,5-55,8	48,85±0,52	35,2-46,4	41,94±0,45
Вторые премоляры	38,2-50,7	44,51±0,64	45,3-56,5	50,34±0,49	38,2-50,7	44,81±0,89
Первые моляры	51,5-63,4	56,18±0,63	53,3-65,6	58,48±0,51	49,3-61,4	54,38±0,67
Вторые моляры	51,5-65,8	59,12±0,34	53,3-65,3	60,54±0,63	52,4-66,7	58,49±0,25

Ширина зубных дуг со стороны небной поверхности на мезокранных и долихокранных черепах была статистически значимо меньше верхней высоты лица ( $p < 0,001$ ). При этом оба параметра были связаны между собой прямой и средней по силе корреляцией ( $r = +0,47 - r = +0,56$ ). На брахикранных черепах верхняя высота лица превалировала над шириной зубных дуг на уровне клыков и премоляров ( $p < 0,001$ ;  $r = +0,33 - +0,47$ ). На уровне первых моляров верхняя высота лица превосходила ширину зубной дуги ( $p < 0,01$ ;  $r = +0,31$ ), на уровне вторых моляров разница показателей не была значимой ( $p > 0,05$ ;  $r = +0,43$ ; табл. 1 и 3).

Ширина зубных дуг со стороны вестибулярной и небной поверхностей у женщин на всех уровнях измерения была значительно меньше ширины лица и челюстного (альвеолярного) указателя ( $p < 0,001$ ) и связана с этими параметрами средней и прямой корреляцией ( $r = +0,43 - +0,52$ ).

Высота зубоальвеолярной части на мезокранных (39,78±0,77 мм) и долихокранных черепах была статистически значимо больше ширины зубных дуг на уровне клыков ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,37$  и  $r = -0,32$ ). На брахикранных черепах (39,24±0,91 мм) сравниваемые показатели были сходными ( $p > 0,05$ ;  $r = +0,27$ ).

Ширина зубной дуги со стороны небной поверхности на всех уровнях измерения каждого краниотипа была меньше верхней высоты, ширины лица, межгнатической части ( $p < 0,001$ ) и превосходила высоту зубоальвеолярной части ( $p < 0,001$ ). При этом корреляционные связи

исследованных показателей носили разнонаправленный характер. С показателями верхней высоты лица и межгнатической его части связь была обратной и средней ( $r = -0,32$  и  $r = -0,41$ ), с показателем ширины лица – прямой и средней ( $r = +0,43$ ), с показателем зубоальвеолярной части – обратной и слабой ( $r = -0,22$ ; табл. 1 и 3).

Таблица 3. Морфометрические показатели ширины зубных дуг со стороны небной поверхности у женщин в зависимости от краниотипа (мм)

Уровень измерения	Препараты					
	Мезокранные		Брахикранные		Долихокранные	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Клыки	21,3-36,8	29,52±0,57	29,3-42,3	36,23±0,89	22,6-36,2	29,65±0,77
Первые премоляры	34,2-46,3	36,43±0,57	42,8-54,6	46,74±0,74	28,3-41,3	36,04±0,33
Вторые премоляры	34,3-46,4	41,43±0,66	41,7-55,8	48,85±0,43	35,5-47,2	40,99±0,84
Первые моляры	34,3-51,5	48,15±0,64	45,3-57,7	51,33±0,54	39,5-52,3	46,88±0,75
Вторые моляры	36,7-56,5	53,59±0,68	46,2-58,3	53,18±0,54	43,3-55,2	49,62±0,63

### Обсуждение результатов исследования

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных технологий значительно повысило качество диагностики различных зубочелюстных аномалий. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость детализации и индивидуализации различных оперативных приемов и подходов, основанных на анатомической норме строения, формы и особенностей органов и тканей человека, в каждом конкретном случае, для каждого пациента. В литературе указывается важность подбора проволочных дуг каждому конкретному пациенту в клинике ортодонтии, с учетом характеристики параметров его черепа для достижения оптимальной окклюзии [5, 12]. Изучение вариантной анатомии и корреляционных связей размеров зубных дуг и параметров черепа является одной из фундаментальных проблем морфологии, носящей прикладной характер. А ширина зубных дуг играет определяющую роль в успешности, а также стабильности результатов проведенного лечения зубочелюстных аномалий [1, 3, 6].

Р.Д. Юсупов (2011) выявил средние значения ширины зубной дуги верхней челюсти у женщин на уровне первых премоляров – 36,03±0,18 мм, первых моляров – 46,93±0,26 мм. По данным Park S.-J. и соавт. (2017) среднестатистический показатель ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне клыков составляет 35,80 мм, на уровне первых моляров 55,15 мм, на уровне вторых моляров 64,12 мм. Изучая линейные параметры зубных дуг, М.А. Агашина с соавт. (2016) выявили, что ширина зубной дуги с вестибулярной поверхности верхней челюстей в области клыков составляет 36,03±1,33 мм, в области первых моляров -51,08±1,63 мм, а на уровне вторых моляров -54,11±1,51 мм. Необходимо отметить, что свои исследования авторы проводили на гнатостатических моделях челюстей без учета принадлежности зубных дуг к определенному краниотипу. Анализ корреляционных связей показателей ширины зубных дуг с параметрами черепа выявил превосходство значения ширины зубных дуг верхней челюсти с вестибулярной стороны у лиц женского пола зрелого возраста на уровне моляров при брахикранным и долихокранным типе черепа. Параметр высоты зубоальвеолярной части верхней челюсти и высоты межгнатической части уступали ширине дуг, как с вестибулярной, так и с небной поверхностями во всех краниотипах. Это позволяет утверждать о выявленных закономерностях ширины зубных дуг верхней челюсти во всех типах черепа лиц женского пола зрелого возраста.

### Заключение

Совершенствование методов по изучению вариантной анатомии зубочелюстных дуг в конструкции краниофациального комплекса имеет фундаментальное теоретическое, но и важное клиническое значение, при интерпретации данных дополнительных методов исследования пациентов в клинике стоматологии. Таким образом, можно говорить об аргументации прикладной значимости морфологических и морфометрических исследований для оптимизации методов диагностики и выбора тактики лечения различных аномалий челюстно-лицевой области.

### Литература (references)

1. Агашина М.А., Балахничев Д.Н., Фишев С.Б. и др. Взаимосвязь линейных параметров зубочелюстных дуг с размерами коронок зубов при микродонтизме. Международный журнал экспериментального

- образования. – 2016. – №6. – С. 16-19. [Agashina M.A., Balahnichev D.N., Fishhev S.B. i dr. *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija*. International Journal of Experimental Education. – 2016. – №6. – P. 16-19. (in Russian)]
2. Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А., Кокарева А.В. и др. Трансверсальные размеры зубных дуг в области клыков у людей с физиологической окклюзией постоянных зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24656> [Dmitrienko S.V., Domenjuk D.A., Kokareva A.V. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2016. – N3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24656> (in Russian)]
  3. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В., Орфанова Ж.С. Корреляции кефалометрических параметров и морфометрических параметров гнатостатических моделей челюстей мужчин, имеющих прямой прикус // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1384-1387. [Domenjuk D.A., Vedeshina Je.G., Dmitrienko S.V., Orfanova Zh.S. *Fundamental'nye issledovanija*. Fundamental research. – 2015. – N1. – P. 1384-1387. (in Russian)]
  4. Зайцев В.М., Лифляндский, И.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – Санкт-Петербург, 2003. – 432 с. [Zaitsev V.M., Liflayndskii I.G., Marinkin V.I. *Prikladnaja medicinskaja statistika*. Applied medical statistics. – St. Petersburg, 2003. – 432 p. (in Russian)]
  5. Мареев О.В., Николенко В.Н., Алешкина О.Ю. и др. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии // Морфологические ведомости. – 2015. – №1. – С. 49-54. [Mareev O.V., Nikolenko V.N., Aleshkina O.Ju. i dr. *Morfologicheskie vedomosti*. Morphological newsletters. – 2015. – N1. – P. 49-54. (in Russian)]
  6. Музурова Л.В., Соловьева М.В., Шелудько С.Н. Возрастная, половая и индивидуальная изменчивость ширины зубной дуги верхней челюсти взрослых людей // Приволжский научный вестник. – 2013. – № 3 (19). – С. 119-124. [Muzurova L.V., Solov'eva M.V., Shelud'ko S.N. *Privolzhsnij nauchnyj vestnik*. Privolzhsky Scientific Herald. – 2013. – N3(19). – P. 119-124. (in Russian)]
  7. Никитюк Б.А., Чтецов В.П. Морфология человека. М., 1983. – 318 с. [Nikitjuk B.A., Chtecov V.P. *Morfologija cheloveka*. Human morphology. Moscow, 1983. – 318 p. (in Russian)]
  8. Семенова А.А. Вариантная анатомия и морфометрические характеристики небно-альвеолярного комплекса у взрослого человека: Дис. ... канд. мед. наук. – ВМедА им С.М. Кирова, 2016. – 171 с. [Semenova A.A. *Variantnaja anatomija i morfometricheskie harakteristiki neбно-al'veoljarnogo kompleksa u vzroslogo cheloveka*. Variant anatomy and morphometric characteristics of the palato-alveolar complex in an adult (Candidate Thesis). – MMedA named S.M. Kirov, 2016. – 171 p. (in Russian)]
  9. Филимонова Е.В., Дмитриенко Д.С., Шпигун М.И. Определение размеров зубных дуг у детей по морфометрическим параметрам челюстно-лицевой области в периоде сменного прикуса // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – №4(27). – С. 38-41. [Filimonova E.V., Dmitrienko D.S., Shpigun M.I. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. Dentistry of Childhood and Prevention. – 2008. – N4(27). – P. 38-41. (in Russian)]
  10. Юсупов Р.Д. Этническая изменчивость ширины зубного ряда верхней челюсти у жителей Восточной Сибири // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 129-131. [Jusupov R.D. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2011. – N1. – P. 129-131. (in Russian)]
  11. Park S.-J., Leesungbok R., Song J.-W. et al. Analysis of dimensions and shapes of maxillary and mandibular dental arch in Korean young adults // Journal of Advanced Prosthodontics. – 2017. – V.9, N5. – P. 321-327.
  12. Slaviero T., Fernandes T.M., Oltramari-Navarro P.V., de Castro A.C. Dimensional changes of dental arches produced by fixed and removable palatal cribs: A prospective, randomized, controlled study // The Angle Orthodontist. – 2017. – N87(2). – P. 215-222.

### Информация об авторах

*Ефимова Евгения Юрьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [evgenia\\_ey@mail.ru](mailto:evgenia_ey@mail.ru)

*Краюшкин Александр Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [krayuskin\\_ai@mail.ru](mailto:krayuskin_ai@mail.ru)

*Ефимов Юрий Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [efimovyv@mail.ru](mailto:efimovyv@mail.ru)

УДК 616-002.5-053.2-07-08:576.8.077.3

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**  
**© Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г.**

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

*Резюме*

**Цель.** Сопоставить чувствительность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста при диагностике и оценке эффективности терапии различных форм туберкулезной инфекции у детей на амбулаторном и стационарном этапе.

**Методика.** Аналитическое когортное обсервационное исследование. Наблюдались 100 детей с латентной туберкулезной инфекцией и 40 пациентов с локальными формами туберкулеза. Всем пациентам проведено обследование по стандартам диагностики туберкулеза, включающее проведение пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с Диаскинтестом. Указанные пробы проводились исходно и в динамике лечения или химиопрофилактики.

**Результаты.** Степень выраженности проб Манту и Диаскинтеста у детей с латентной туберкулезной инфекцией и локальными формами туберкулеза достоверно не отличалась. В динамике выявлено достоверное снижение степени выраженности Диаскинтеста через 6 мес. химиопрофилактики при отсутствии достоверного уменьшения чувствительности по пробе Манту. У детей с локальными формами туберкулеза отмечено снижение чувствительности по пробе Диаскинтест через 1 и 3 мес. лечения.

**Заключение.** В оценке эффективности лечения латентной туберкулезной инфекции и локальных форм туберкулеза более высокую чувствительность показал Диаскинтест. При этом достоверное снижение степени выраженности пробы с Диаскинтестом установлено только через 3 мес. химиотерапии. Таким образом, для оценки эффективности химиопрофилактики туберкулеза целесообразно назначение двух иммунологических проб одновременно и проводить контрольную иммунодиагностику через 3 и 6 мес. после курса химиопрофилактики, когда регистрируется достоверно зависимое снижение пробы Манту и Диаскинтеста.

*Ключевые слова:* туберкулез у детей, иммунодиагностика, Диаскинтест

**OPTIMIZATION OF THE USE OF SKIN TESTS FOR DIAGNOSIS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF VARIOUS FORMS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN**

**Mjakisheva T.V., Rashkevich E.E., Avdeeva T.G.**

*Smolensk State Medical University, 28a, Krupskoj St., 214022, Smolensk, Russia*

*Abstract*

**Objective.** To compare the sensitivity of Mantoux's test with 2TE PPD-L and Diaskintest in the diagnosis and evaluation of the treatment efficacy of tuberculosis infection in children.

**Methods.** Analytical cohort observational study. There were 100 children with latent tuberculosis infection and 40 patients with local forms of pulmonary tuberculosis. All patients underwent a TB diagnostic test including Mantoux test with 2 TE and Diaskintest. These samples were performed initially and in the dynamics of treatment or chemoprophylaxis.

**Results.** The data of Mantoux and Diaskintest in children with latent tuberculosis infection and local forms of tuberculosis were not significantly different. Dynamics showed a significant decrease of Diaskintest after 6 months of chemoprophylaxis and no significant changes of Mantoux. In children with local forms of tuberculosis, there was a decrease of Diaskintest by 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months of treatment.

**Conclusion.** Diaskintest showed a higher sensitivity in assessing the effectiveness of treatment of latent tuberculosis infection and local forms of tuberculosis. Reliable decrease of Diaskintest was established only after 3 months of chemotherapy. Thus, it is advisable to administer two immunological samples simultaneously and to conduct control immunodiagnosis in 3 and 6 months after the course of chemoprophylaxis, when a reliably dependent decrease in the Mantoux and Diaskintest samples is registered.

*Keywords:* childhood tuberculosis, immunological tests, Diaskintest

## Введение

В последние годы возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей значительно расширились за счет активного внедрения в повседневную врачебную практику дополнительных методов обследования: спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, Диаскинтеста, квантиферонового теста, теста T-SPOT.TB [1, 3]. Данные методы в совокупности с общеклиническими и специальными методами (проба Манту, рентгенография) в большинстве случаев позволяют своевременно выявить период ранней туберкулезной инфекции у детей [2]. Однако, несмотря на совершенствование диагностических технологий, трудности диагностики сохраняются, как на уровне поликлинического звена лечебно-профилактических учреждений, так и на уровне противотуберкулезных диспансеров. В частности, затруднение вызывает интерпретация результатов того или иного метода иммунодиагностики в различных клинических ситуациях, а также отсутствие четких критериев оценки эффективности как химиопрофилактики (ХП), так и лечения по результатам иммунологических проб в динамике. Существующие проблемы обусловили необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – сопоставить чувствительность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста при диагностике и оценке эффективности терапии различных форм туберкулезной инфекции у детей на амбулаторном и стационарном этапе.

Были поставлены следующие задачи: 1) Проанализировать правильность интерпретации результатов иммунодиагностики туберкулеза у детей в общей лечебной сети и своевременность направления к фтизиатру. 2) Сопоставить чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста в диагностике локальных форм туберкулеза у детей. 3) Выявить наиболее чувствительную иммунологическую пробу для оценки эффективности превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией на амбулаторном этапе. 4) Сопоставить чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с Диаскинтестом в диагностике и оценке эффективности лечения локальных форм туберкулеза у детей на стационарном этапе.

## Методика

Проведено аналитическое когортное обсервационное исследование. Период исследования: с января 2016 г по декабрь 2017 г. Исследование проводилось на базе Смоленского областного противотуберкулезного клинического диспансера. В исследование включены дети в возрасте от 1 до 17 лет. На амбулаторном этапе наблюдались 100 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, на стационарном – 40 пациентов с локальными формами туберкулеза. Среди амбулаторных пациентов мальчиков было 43%, девочек 57%, среди стационарных – 40% мальчиков, 60% девочек. Всем пациентам было проведено обследование согласно стандартам, включающее постановку пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест). По результатам обследования была сформирована группа риска по туберкулезу, в которой требовалось проведение мер профилактики, в том числе и превентивной химиотерапии туберкулеза. Для оценки эффективности ХП проводилась постановка иммунологических проб через 3 и 6 мес., для оценки эффективности химиотерапии через 1 и 3 мес. [9].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistic 10,0 (StatSoft, RU). Для статистической обработки использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона, df – число степеней свободы, t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты исследования

У всех направленных пациентов проанализированы результаты представленных иммунологических проб по годам с целью установления, в каком возрасте произошел вираж туберкулиновой чувствительности. Установлено, что вираж в возрасте 0-3 лет зарегистрирован у 25%, 4-7 лет – у 52%, 8-14 лет – у 16%, а в 15-17 лет только у 4% детей. Таким образом, первичное инфицирование *M.tuberculosis* происходит чаще в раннем и дошкольном возрасте. Анализ возрастной структуры заболеваемости туберкулезом детей в исследуемом регионе за тот же период времени – 2016-2017 гг. – демонстрирует максимальную частоту развития локальных форм туберкулеза в тех же возрастных группах. Это сопоставимо с многолетними литературными данными, согласно которым развитие локальных форм туберкулеза происходит, как правило, через 1-2 года после первичного инфицирования [4]. Поэтому важно, чтобы ребенок был



направлен в противотуберкулезный диспансер сразу же после выявления виража. Федеральные клинические рекомендации предписывают направлять ребенка к фтизиатру в течение 6 дней с момента выявления измененной чувствительности к туберкулину. Однако только 82% детей исследуемой группы были направлены к фтизиатру своевременно, что указывает на недостатки в работе участковой педиатрической службы.

Согласно требованиям санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза» лица из окружения детей, имеющих изменения чувствительности к туберкулину («виражных» детей), должны внепланово в индивидуальном порядке пройти профилактический осмотр, если с момента последнего флюорографического обследования прошло более 6 мес. В нашем исследовании флюорографическое обследование всех лиц из окружения детей было проведено в 69%, частично было обследовано окружение в 23% случаев, в 8% случаев контактные не были обследованы [7]. При тщательном сборе анамнеза и оценке результатов обследования окружения контакт у детей с больными различными формами туберкулеза установлен в 13% случаев. Всем детям был проведен объективный осмотр, исключены симптомы интоксикации, параспецифические реакции, локальное поражение органов и систем.

В противотуберкулезном диспансере у 99% детей была проведена иммунодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ в 32%, Диаскинтест (ДСТ) в 9%, проба Манту и ДСТ одновременно в 60% случаев. При этом согласно Приложению к приказу Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. №855 проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) должна проводиться всем лицам, направленным к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики. Таким образом, в 31% исследованных нами случаев необходимая иммунодиагностика детям не была проведена. В 7% этому послужило причиной отсутствие препарата в учреждении, в 24% – отказ родителей или законных представителей детей от постановки пробы.

На основании проведенного фтизиатром обследования у детей были исключены локальные формы туберкулеза и установлена латентная туберкулезная инфекция – состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза. Все дети были взяты под наблюдение в VI группу диспансерного учета (группу риска по туберкулезу), из них в VIA группу в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с виражом туберкулиновых проб – 59%, в VIB группу – инфицированные МБТ с гиперергической туберкулиновой чувствительностью – 25%, в VIB группу – инфицированные МБТ с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью – 16%.

Всем пациентам группы риска для предотвращения его реализации в заболевание была показана химиопрофилактика. Пациентам было назначено два противотуберкулезных препарата при отсутствии или наличии одного-двух факторов риска и сомнительной и слабоположительной чувствительности на пробу с ДСТ – сроком 3 мес., а при наличии двух и более факторов риска и положительной или гиперергической чувствительности на пробу с ДСТ – сроком 6 мес. Полный курс химиопрофилактики был получен в 58% случаев, причем 20% детей получили повторные курсы. В 24% случаев пациенты самовольно прервали курс, не являясь за препаратами, в 18% имел место отказ родителей или законных представителей детей от химиопрофилактики.

Главным критерием эффективности превентивной химиотерапии является отсутствие заболевания туберкулезом в дальнейшем. В то же время, с учетом того, что при латентной туберкулезной инфекции отсутствуют клинические, рентгенологические и лабораторные изменения, отслеживать эффективность превентивного лечения необходимо на основании динамики иммунологических проб.

Нами проведена сравнительная оценка динамики иммунологических проб у детей с латентной туберкулезной инфекцией в процессе превентивного лечения. На момент постановки пациентов на учет средний размер папул по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтесту достоверно не отличался:  $M_1=12,6\pm 0,5$  мм,  $M_2=13,2\pm 2,5$  мм ( $p=0,08$ ). Контрольное исследование через 3 мес. с момента начала курса химиопрофилактики достоверного снижения пробы Манту ( $M_1=12,7\pm 1,2$  мм,  $p=1,0$ ) и Диаскинтеста ( $M_2=9,8\pm 2,5$  мм,  $p=0,07$ ) не выявило. Через 6 мес., по завершении курса химиопрофилактики, сравнение среднего размера папулы по пробе Манту с исходным также не показало достоверного различия:  $M_1=12,6\pm 0,5$  мм,  $M_2=11,1\pm 0,6$  мм ( $p=0,08$ ). В то же время, было выявлено достоверное уменьшение среднего размера папулы по пробе Диаскинтест по сравнению с исходным:  $M_1=13,2\pm 2,5$  мм,  $M_2=4,1\pm 1,4$  мм ( $p=0,001$ ).

В концесрока диспансерного наблюдения пациентов с латентной инфекцией было проведено повторно полное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование, которое не установило случаев заболевания туберкулезом у детей, что подтвердило эффективность проведенной химиопрофилактики.

При изучении результатов иммунологической диагностики при туберкулезе органов дыхания различной активности пациенты, наблюдавшиеся на стационарном этапе, были разделены на 2 группы: 1-я группа – 20 пациентов с активным туберкулезом и 2-я группа – 20 пациентов с туберкулезом органов дыхания в стадии клинического излечения. Всем пациентам проводилась иммунодиагностика с помощью пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест). Пробы ставились исходно, при госпитализации, и в динамике через 1 и 3 мес. с момента начала химиотерапии (в 1-й группе) или превентивного лечения (во 2-й группе).

На момент установления диагноза среднее значение размера папулы по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л1 у пациентов 1-й группы составило  $14,9 \pm 1,0$  мм, размер папулы по пробе Диаскинтест был несколько выше, но достоверно не отличался ( $15,2 \pm 1,4$  мм,  $p=0,08$ ). Во 2-й группе средний размер папулы по пробе Манту составил  $16,7 \pm 0,6$  мм, по Диаскинтесту –  $17,7 \pm 1,1$  мм ( $p=0,07$ ), достоверных различий не установлено. При сравнении двух групп между собой по результатам иммунодиагностики средние размеры проб Манту и Диаскинтеста также достоверно не отличались.

Анализ частоты гиперергических и нормергических реакций на пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с Диаскинтестом у пациентов 1-й группы на момент начала лечения достоверных различий не выявил. Так, гиперергическая чувствительность на пробу Манту с 2 ТЕ отмечалась в 40% случаев, на пробу с Диаскинтестом – в 70% ( $p=0,11$ ). В то же время, во 2-й группе по этому показателю были установлены достоверные различия: гиперергические реакции на Диаскинтест встречались чаще, чем на пробу Манту – в 85% против 45% ( $p=0,019$ ).

При сравнении динамики иммунологических проб в процессе лечения достоверного изменения среднего значения пробы Манту в обеих группах не установлено: как через 1 мес. ( $14,5 \pm 0,6$  мм,  $p=1,0$  в 1-й группе,  $16,6 \pm 1,3$  мм,  $p=1,0$  во 2-й группе), так и через 3 мес. лечения ( $14,6 \pm 1,7$  мм,  $p=0,97$  в 1-й группе,  $15,0 \pm 0,1$  мм,  $p=0,88$  во 2-й группе).

Изучение динамики при проведении Диаскинтеста показало отсутствие достоверных изменений в обеих группах через 1 мес. лечения ( $14,3 \pm 1,4$  мм,  $p=0,78$  в 1-й группе,  $19,6 \pm 2,1$  мм,  $p=1,0$  во 2-й группе). Однако через 3 мес. исследование показало достоверное снижение среднего размера папулы у пациентов 1-й группы до  $10,6 \pm 0,8$  мм по сравнению с исходным ( $15,2 \pm 1,4$  мм,  $p=0,02$ ). При этом во 2-й группе достоверных изменений среднего размера папулы по пробе с Диаскинтестом через 3 мес. не установлено ( $18,3 \pm 1,9$  мм,  $p=1,0$ ).

Распределение детей в изучаемых группах по степени выраженности пробы Манту с 2 ТЕ показало достоверное уменьшение доли пациентов с гиперергической чувствительностью в 1-й группе (локальные формы туберкулеза) по сравнению со 2-й группой через 1 мес. лечения (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по степени выраженности пробы Манту с 2 ТЕ

Выраженность пробы	Исходно		Через 1 мес.*		Через 3 мес.	
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
Гиперергическая	8(40%)	9 (45%)	4(20%)	13(65%)	7(35%)	13(65%)
Нормергическая	12(60%)	11(55%)	16(80%)	7(35%)	13(65%)	7(35%)
Достоверность	p=0,24		p=0,02		p=0,08	

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Анализ степени выраженности пробы с Диаскинтестом в изучаемых группах также показал отсутствие достоверных различий на момент начала лечения. Однако в процессе лечения достоверное уменьшение доли пациентов с гиперпробой в 1-й группе по сравнению со 2-й отмечено как через 1 мес., так и через 3 мес. лечения (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в группах по степени выраженности пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест)

Выраженность пробы	Исходно		Через 1 мес.*		Через 3 мес.*	
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
Гиперергическая	14(70%)	17(85%)	10(50%)	18(90%)	2(10%)	17(85%)
Нормергическая	6(30%)	3(15%)	10(50%)	2(10%)	18(90%)	3(15%)
Достоверность	P=0,19		p=0,04		P=0,005	

Примечание: \* –  $p < 0,05$

## Обсуждение результатов исследования

По результатам нашего исследования чувствительность Диаскинтеста в диагностике, как локальных форм туберкулеза, так и латентной туберкулезной инфекции у детей достоверно не отличалась от чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ. Эти результаты не согласуются с литературными данными, показывающими более высокую чувствительность и специфичность Диаскинтеста [5, 6, 9]. Расхождение результатов мы объясняем малым числом наблюдений, которое в значительной степени связано с неполным охватом исследованием пациентов. В то же время, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) явилась наиболее чувствительным методом контроля эффективности превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. Отсутствие достоверного снижения степени выраженности реакции на Диаскинтест через 3 мес. превентивного лечения свидетельствует о необходимости проведения более длительного, 6-месячного курса [9]. Мы рекомендуем при отсутствии снижения или нарастании результатов Диаскинтеста, после исключения локальной формы туберкулеза у ребенка путем углубленного клинико-рентгенологического обследования, повторный курс превентивного лечения. В нашем исследовании повторный курс получили 20% пациентов.

Также нами получены данные о более высокой чувствительности Диаскинтеста в оценке эффективности лечения детей с активным туберкулезом органов дыхания. Полученные данные согласуются с представленными в литературе сведениями, показывающими более высокую эффективность пробы с Диаскинтестом в выявлении туберкулеза у детей и подростков [5, 6, 8-10].

## Выводы

1. Дети с измененными иммунологическими пробами, свидетельствующими о раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, зачастую направляются к фтизиатру несвоевременно.
2. Чувствительность пробы Манту и Диаскинтеста в диагностике туберкулеза у детей в нашем исследовании достоверно не различалась. Однако в связи с более высокой специфичностью последнего, в диагностике необходимо применять обе пробы.
3. В оценке эффективности лечения пациентов с локальными формами туберкулеза и превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекции более высокую чувствительность показал Диаскинтест. При этом достоверное снижение степени выраженности пробы установлено только через 3 мес. химиотерапии. Таким образом, для оценки эффективности химиопрофилактики туберкулеза целесообразно назначение двух иммунологических проб одновременно и проводить контрольную иммунодиагностику через 3 и 6 мес. после курса химиопрофилактики, когда регистрируется достоверно зависимое снижение пробы Манту и Диаскинтеста.

## Литература (references)

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №3. – С. 40-46. [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevost'janova T.A., Klevno N.I. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and lung diseases. – 2014. – N3. – P. 40-46. (in Russian)]
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонова А.Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №1. – С. 11-17. [Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pahlavonova A.D. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and lung diseases. – 2018. – T.96, N1. – P. 11-17. (in Russian)]
3. Аксенова В.А., Моисеева Н.Н., Клевно Н.И. и др. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – №4. – С. 9-17 [Aksenova V.A., Moiseeva N.N., Klevno N.I. i dr. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. Issues of practical Pediatrics. – 2016. – N4. – P. 9-17. (in Russian)].
4. Аксенова В.А., Суяндуква А.С., Барышникова Л.А. и др. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3-4. – С. 40-49 [Aksenova V.A., Sujundukova A.S., Baryshnikova L.A. i dr. *Klinicheskaja i neotlozhnaja pediatrija: novosti, mnenija, obuchenie*. Clinical and emergency pediatrics - news, opinions, training. – 2016. – N3-4. – P. 40-49. (in Russian)].

5. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Амосова Е.А., Галилей М.В. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях // Вопросы современной педиатрии – 2010. – № 1. – С. 70-74 [Borodulin B.E., Borodulina E.A., Amosova E.A., Galilej M.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii. Issues of current Pediatrics.* – 2010. – N1. – 70-74. (in Russian)].
6. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Овсянкина Е. С. и др. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом как метода скринингового обследования детей из диспансерных групп риска // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Материалы конференции. – СПб., 2010. – С. 149-150 [Gubkina M. F., Hohlova Ju. Ju., Ovsjankina E. S. i dr. *Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhduнародnym uchastiem «Sovershenstvovanie medicinskoj pomoshhi bol'nym tuberkulezom».* – *Materialy konferencii.* Russian scientific-practical conference with international participation "Improvement of medical care for patients with tuberculosis." – Conference proceedings. – Saint-Petersburg. – 2010. – P. 149-150. (in Russian)]
7. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 N 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза" (с изменениями на 6 февраля 2015 года) [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 22.10.2013 N 60 «Ob utverzhdenii sanitarno-jepidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3114-13 "Profilaktika tuberkuleza" (s izmenenijami na 6 fevralja 2015 goda) . Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of October 22, 2013 No. 60 "On approval of the sanitary and epidemiological rules of SP 3.1.2.3114-13" Prevention of Tuberculosis "(as amended up to February 6, 2015) (in Russian)]
8. Стасько Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №3. – С. 29-34 [Stas'ko E.Ju. *Tuberkulez i bolezni legkih.* Tuberculosis and lung diseases. – 2018. – V.96, N3. – P. 29-34 (in Russian)]
9. Федеральные клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей». Утверждены Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров». Москва, 2016 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Latentnaja tuberkuleznaja infekcija u detej». Utverzhdeny Obshherossijskoj obshhestvennoj organizaciej «Rossijskoe obshhestvo ftiziatrov». Moskva, 2016 g. Federal clinical guidelines "Latent tuberculosis infection in children." Approved by the Russian Society of Phthisiatricians All-Russian Public Organization. Moscow, 2016. (in Russian)]
10. Шилова Е.П., Егошина И.Ю., Поддубная Л.В., Павленок И.В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №2. – С.27-31 [Shilova E.P., Egoshina I.Ju., Poddubnaja L.V., Pavlenok I.V. *Tuberkulez i bolezni legkih.* Tuberculosis and lung diseases. – 2018. – V.96? N2. – P.27-31 (in Russian)]

### Информация об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России». E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Рашкевич Елизавета Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России». E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Авдеева Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России». E-mail: polikped@smolgnu.ru

УДК 616.126-002 + 615.33

## СТРУКТУРА ФАКТОРОВ РИСКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить структуру факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации.

**Методика.** Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. – декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. – август 2011 г.). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. В исследование включено 406 (в проспективной части – 166, в ретроспективной – 240) случаев ИЭ. Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

**Результаты.** В общей структуре исследования среди факторов риска ИЭ в большинстве случаев отмечались: инъекционная наркомания – 39,2%, приобретенный порок сердца – 33,2%, ранее перенесенный ИЭ – 18,3%. В проспективной части исследования среди факторов риска наиболее часто отмечались приобретенный порок сердца – 36,1%, инъекционная наркомания – 30,4 %, ранее перенесенная операция на сердце – 19,4%, ранее перенесенный ИЭ – 18,8%. В ретроспективном исследовании среди факторов риска наиболее часто отмечались инъекционная наркомания – 42,7%, приобретенный порок сердца – 31,3%, ранее перенесенный ИЭ – 18,0%.

**Заключение.** За последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения. Основным из таких изменений является то, что ведущим возбудителем стал *Staphylococcus aureus*. Данная тенденция наблюдается в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации. Согласно данным проведенного исследования, частота выделения *Staphylococcus aureus* составила 46,5%. Это в свою очередь объясняется изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Среди них первостепенное значение в настоящее время играют инъекционная наркомания, инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах, в то время, как стоматологические манипуляции и плохая гигиена полости рта играют второстепенное значение.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, факторы риска, этиологическая структура, антимикробная терапия

## STRUCTURE OF RISK FACTORS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN RUSSIAN FEDERATION

Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L.

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

### Abstract

**Objective.** To study the structure of risk factors for infective endocarditis (IE) in the Russian Federation.

**Methods.** A multicenter study of the etiology, antibiotic resistance and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis, consisting of 2 parts: prospective (September 2011 – December 2016) and retrospective (January 2006 – August 2011). The study included patients of both sexes of all age groups with certain and probable IE. The diagnosis of IE was set according to the Duke criteria. The study included 406 (in the prospective part – 166, in retrospective – 240) cases of IE. Patients were hospitalized in 11 medical institutions in 9 cities of the Russian Federation (Arkhangelsk, Kazan, Moscow, Omsk, St. Petersburg, Smolensk, Tyumen, Yakutsk, Yaroslavl). All hospitals that took part in the study have a multidisciplinary nature and have their own microbiological laboratory.

**Results.** In the general structure of the study among the risk factors of IE in most cases were noted: injection drug addiction – 39,2%, acquired heart disease – 33,2%, previously suffered IE – 18,3%. In the

prospective part of the study, among the risk factors, the most common were acquired heart disease – 36,1%, injection drug addiction – 30,4%, previously undergone heart surgery – 19,4%, previously underwent IE – 18,8%. In a retrospective study among the risk factors most often observed injecting drug addiction – 42,7%, acquired heart disease – 31,3%, previously suffered IE – 18,0%.

**Conclusions.** In recent decades, there have been significant changes in the etiological structure of IE. The main of these changes is that the leading pathogen was *Staphylococcus aureus*. This trend is observed in most countries, including the Russian Federation. According to the study, the frequency of *Staphylococcus aureus* was 46.5%. This, in turn, is explained by changes in the ratio of risk factors for this pathology. Among them, injecting drug addiction, invasive diagnostic and therapeutic manipulations on the heart and large vessels are of paramount importance, while dental manipulations and poor oral hygiene play a secondary role.

*Keywords:* infective endocarditis, risk factors, etiological structure, antimicrobial therapy

## Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, заболеваемость ИЭ составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, в том числе трансэзофагеальной эхокардиографии, масспектрометрии и полимеразной цепной реакции, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, использование схем рациональной антимикробной терапии, летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [1].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска данной нозологии. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции (длительная катетеризация вен, гемодиализ), что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [2-4].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль традиционно играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus* spp. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. Распространенность резистентности может значительно различаться в разных странах и географических регионах. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1, 5].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации [6].

## Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. – декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. – август 2011 г.).

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [7, 8]. В проспективную часть исследования включено 166 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 74,7%, лица женского пола – 25,3%), средний возраст которых составил 45,0±16,7 лет. В ретроспективную часть исследования включено 240 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 64,6%, лица женского пола – 35,4%), средний возраст которых составил 42,5±15,4 лет.

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Идентификация микроорганизмов проводилась согласно рутинной локальной практики. Определение чувствительности выделенных штаммов стафилококков и энтерококков проводилось

диско-диффузионным методом. Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, факт взятия 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 и в дальнейшем вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. 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

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериям, согласно которым ключевая роль в диагностике ИЭ отводится бактериологическому исследованию крови и визуализирующим методам диагностики [7, 8]. Вместе с тем, частота выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в Российской Федерации существенно ниже по сравнению с странами Европы и США, что обуславливает необходимость детализации структуры факторов риска [9, 10].

В проспективной части исследования среди факторов риска наиболее часто отмечались приобретенный порок сердца – 36,1%, инъекционная наркомания – 30,4 %, ранее перенесенная операция на сердце – 19,4%, ранее перенесенный ИЭ – 18,8%. В ретроспективном исследовании среди факторов риска наиболее часто отмечались инъекционная наркомания – 42,7%, приобретенный порок сердца – 31,3%, ранее перенесенный ИЭ – 18,0%.

В общей структуре исследования среди факторов риска ИЭ в большинстве случаев отмечались: инъекционная наркомания – 39,2%, приобретенный порок сердца – 33,2%, ранее перенесенный ИЭ – 18,3% (рис. 1).

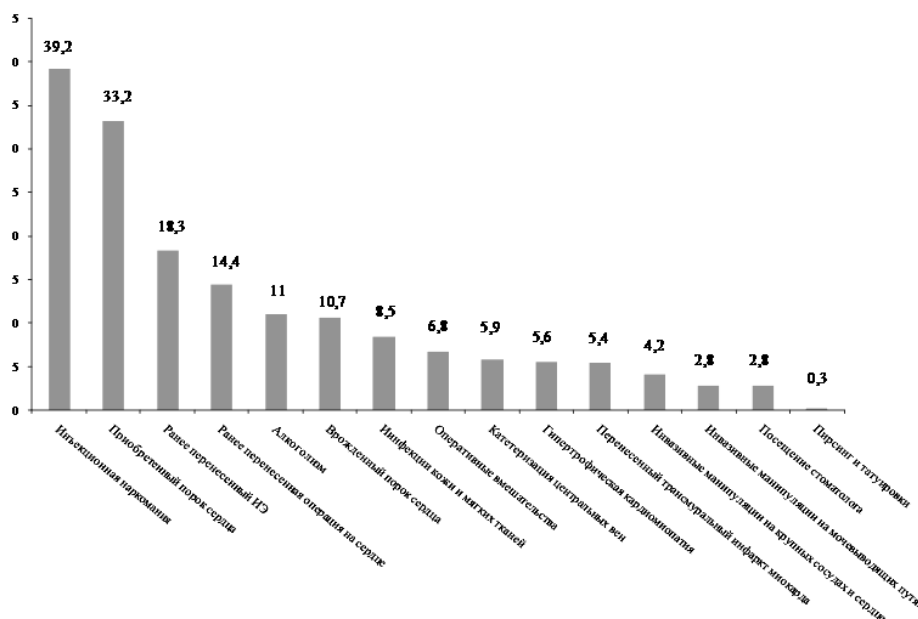


Рис. 1. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в структуре исследования, %

Полученные данные подтверждаются современными зарубежными исследованиями, согласно которым имеет место тенденция к увеличению числа случаев ИЭ, развивающихся на фоне инъекционной наркомании и применения диагностических инвазивных манипуляций на сердце и крупных сосудах, а также случаев вторичного ИЭ [11]. При этом доля такого фактора риска, как предшествующие стоматологические манипуляции, являвшегося несколько десятилетий назад одним из основных, составила 2,5%.

Этиотропная направленность антимикробной терапии пациентов с ИЭ подробно освещена в современных зарубежных рекомендациях и играет ключевую роль при выборе наиболее корректного лечения [5]. С учетом этого обстоятельства была проведена микробиологическая идентификация включенных в исследование случаев.

В общей структуре исследования из 406 случаев в 144 (35,5%) был выделен этиологически значимый возбудитель. Преобладали грамположительные микроорганизмы – 130 (90,3%), а среди них – *Staphylococcus aureus* (46,5% от всех выделенных возбудителей), (рис. 2).

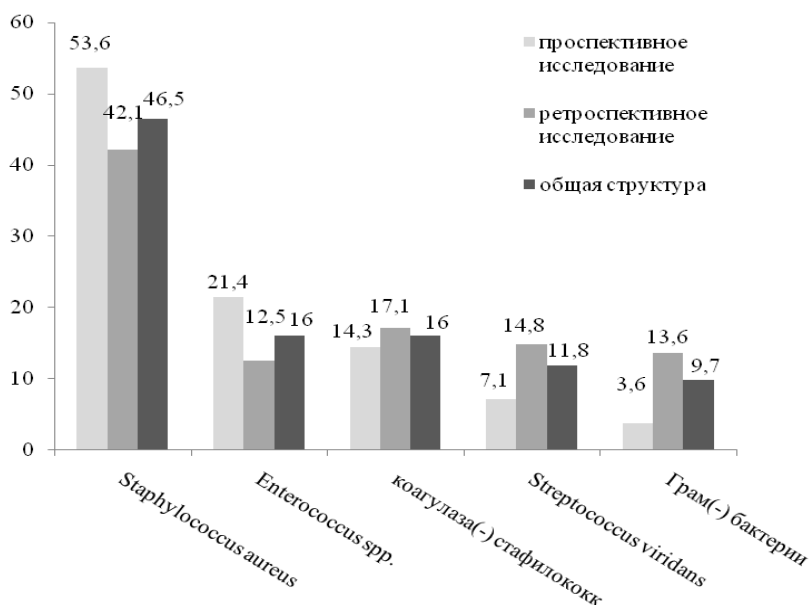


Рис. 2. Этиологическая структура инфекционного эндокардита, %

В качестве возбудителей ИЭ могут выступать довольно значительное количество микроорганизмов, большинство из которых являются грамположительными бактериями. Это находит четкое подтверждение в современных исследованиях ИЭ [5]. Вместе с тем, за последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения. Основным из таких изменений является то, что ведущим возбудителем стал *Staphylococcus aureus*, вместо *Streptococcus viridans* [1]. Согласно данным проведенного исследования, частота выделения *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans* составила 46,5% и 11,8%, соответственно.

Следует отметить, что изменения в структуре факторов риска и как следствие ведущее значение *Staphylococcus aureus* среди возбудителей в значительной степени объясняют высокие цифры летальности при ИЭ. В виду того, что *Staphylococcus aureus* продуцирует токсины, вызывающие изменения в свертывающей системе крови, в настоящее время имеет место значительное количество тромбозомболических осложнений у пациентов с ИЭ [1].

Увеличение количества потенциальных факторов риска привело к тому, что в течение последних десятилетий в этиологической структуре ИЭ представлены грамотрицательные микроорганизмы, частота выделения которых в большинстве случаев составляет 6-10%. Несмотря на то, что согласно подавляющему количеству исследований, грамотрицательные бактерии в настоящее время не являются ведущими возбудителями ИЭ, необходимо учитывать вероятность данных микроорганизмов в этиологии ИЭ при соответствующих факторов риска в виду того, что в данных случаях (за исключением бактерий группы НАСЕК) режимы терапии ИЭ будет носить принципиально иной характер [3].

## Заключение

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 года подчеркивается важность лечения пациентов с ИЭ в специализированных центрах и привлечения мультидисциплинарной команды специалистов, роль которых заключается в обсуждении клинических случаев, определении тактики ведения пациентов, выявлении и коррекции осложнений, статистическом анализе и организации амбулаторных осмотров пациентов в течение года с момента выписки.



Следует отметить, что улучшение введения пациентов с ИЭ невозможно без знания особенностей диагностики и терапии, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных об антимикробной резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей. В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа клинических микробиологических лабораторий с целью получения достоверных данных о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся лечением пациентов с ИЭ. Одним из способов получения подобной информации является участие в многоцентровых исследованиях, проводимых по единому протоколу. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений.

## 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. *Antibiotikihimioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 63-69. [Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Кречикова О.И. А. actinomycetemcomitans: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 276-279. [Danilov A.I., Krechikova O.I. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2012. – V.14, N4. – P. 276-279. (in Russian)]
4. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, №4. – С. 242-250. [Shipigina N.S. Belostockij A.V. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. Heart: journal for medical practitioners. – 2010. – V.9, N4. – P. 242-250. (in Russian)]
5. 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.
6. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
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. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
10. 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.
11. Keeshin S.W., Feinberg J. Endocarditis as a marker for new epidemics of injection drug use // American Journal of Medical Science. – 2016. – V. 352(6). – P. 609-614.

## Информация об авторах

Данилов Андрей Георгиевич – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корреспондент РАН. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

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

УДК 616.441-089.87

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА ПАЦИЕНТКИ С ГИГАНТСКИМ ЗОБОМ

© Никулин М.О.<sup>1</sup>, Судницына А.С.<sup>1</sup>, Макарова О.Б.<sup>2</sup>, Суплотова Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Областная клиническая больница №1, Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55

<sup>2</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

### Резюме

**Цель.** Представить клинический случай хирургического лечения пациентки, длительно страдающей болезнью Грейвса (БГ) с зобом гигантских размеров.

**Методика.** Длительное течение БГ, для многих пациентов сопровождается возникновением различных, специфичных для него осложнений. Это предопределяет трудности в проведении радикального лечения и усложняет послеоперационное ведение больного. Так, например, сформировавшиеся эндокринная кардиомиопатия и нарушения ритма сердца могут затруднить проведение наркоза и ухудшить течение послеоперационного периода. Большой объем щитовидной железы труден, порой неприемлем для проведения радиоiodтерапии. Оперативное пособие при таких размерах щитовидной железы зачастую осложняется интра- и послеоперационным кровотечениями, травмой возвратного гортанного нерва и околощитовидных желез. Однако, адекватно проведенное лечение, несмотря на все его трудности, приносит значительное облегчение больному, улучшает его качество жизни.

**Результаты.** Выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. Вес удаленной щитовидной железы составил 875 г. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результат гистологического исследования удаленной щитовидной железы: морфологическая картина диффузно-токсического зоба.

**Заключение.** Данный клинический пример демонстрирует недопустимо позднее назначение радикального лечения БГ. Медикаментозная терапия тиреостатиками и длительное наблюдение пациентов с большим объемом щитовидной железы не только нецелесообразны, но и усложняют дальнейшее течение и лечение заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Грейвса, зоб, тиреотоксикоз, медикаментозное лечение, лечение радиоактивным йодом, хирургическое лечение

## CLINICAL CASE OF GRAVES' DISEASES IN THE PATIENT HAVING A GIGANT GOITER

Nikulina M.O.<sup>1</sup>, Sudnitsyna A.S.<sup>1</sup>, Makarova O.B.<sup>2</sup>, Suplotova L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital N1, 55, Kotovskogo St., 625023, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen, Russia

### Abstract

**The objective** of the article is to demonstrate a clinical case of surgical management of the patient suffering from Graves' diseases (GD) and having a giant goiter for a long time.

**Methods.** The long term course of GD is accompanied by its different specific complications. It prevents from carrying out a radical treatment and it has some difficulties in postoperative observation of a patient. For example, the formed endocrine cardiomyopathy and heart rhythms disturbances can make giving narcosis difficult and worsen the postoperative course. It is difficult and sometimes is not available to carry out radioiodine therapy if the thyroid gland has a large volume. The surgical intervention is complicated by intra- and postoperative hemorrhage, injury of the larynx nerve and parathyroids. However, in spite of these difficulties adequate treatment gives a considerable relief to the patient and improves the life quality.

**Results.** Extrafascial thyroidectomy was performed. The intraoperative blood loss was 400 ml. The weight of the removed thyroid gland was 875 g. The postoperative period was uneventful. The histological study of the removed gland showed the toxic goiter.

**Conclusion.** This clinical case demonstrates that the administration of the late radical surgical intervention is not admitted. The treatment of patients with antithyroid medications and their long term observation lead to a complicated course and treatment of the disease.

**Keywords:** Graves' disease, goiter, thyrotoxicosis, treatment with medicine and radioactive iodine, surgical treatment

## **Введение**

В структуре эндокринной патологии заболевания щитовидной железы занимают второе место, уступая лишь сахарному диабету. Высокая частота встречаемости обуславливает особую важность своевременной диагностики и лечения [3, 4]. Болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом, диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия) [1]. В настоящее время существует 3 метода лечения БГ, направленных на устранение синдрома тиреотоксикоза, достижение эутиреоидного состояния, но не влияющих на причину заболевания: медикаментозное, хирургическое и радиойодтерапия. Каждый из этих способов лечения имеет ряд преимуществ и недостатков, выбор которых обусловлен рядом показаний, противопоказаний, а также предпочтением пациента.

Медикаментозное лечение используется в виде длительного базового лечения при незначительных размерах зоба (до 40 мл) и при впервые выявленном заболевании, также перед хирургическим лечением либо перед лечением радиоактивным йодом. Данный метод лечения обладает неинвазивностью и отсутствием осложнений, возможных при хирургическом лечении. По данным некоторых авторов, частота рецидива БГ после медикаментозного лечения может достигать до 80%, что диктует назначение радиойодтерапии или оперативного лечения в последующем [2, 4, 10-12]. Радиойодтерапия широко применяется для лечения БГ в США, Канаде, Европе, так как данный метод характеризуется возможностью проведения процедуры в амбулаторных условиях, неинвазивностью, отсутствием послеоперационных осложнений, низкой стоимостью, возможностью использования у людей различного возраста и всего лишь несколькими противопоказаниями – беременностью и период лактации [1, 5, 7, 8, 10-12]. В РФ лечение радиоактивным йодом менее распространено за счёт небольшого количества специализированных учреждений.

Ведущим методом лечения БГ в РФ является хирургический. Оптимальным объемом оперативного вмешательства является тиреоидэктомия. Показаниями для назначения являются рецидив БГ, объём щитовидной железы более 40 мл, симптом компрессии, непереносимость тионамидов, тяжелые осложнения тиреотоксикоза (сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, тиреотоксический криз), подозрительные и злокачественные узловые образования щитовидной железы при БГ, беременные, не поддающиеся лечению тиреостатиками, пациентки, планирующие беременность вскоре после лечения [2, 4, 6, 9, 11, 12].

## **Методика**

Длительное течение БГ, для многих пациентов сопровождается возникновением различных, специфичных для него осложнений. Это предопределяет трудности в проведении радикального лечения и усложняет послеоперационное ведение больного. Так, например, сформировавшиеся эндокринная кардиомиопатия и нарушения ритма сердца могут затруднить проведение наркоза и ухудшить течение послеоперационного периода. Большой объём щитовидной железы труден, порой неприемлем для проведения радиойодтерапии. Оперативное пособие при таких размерах щитовидной железы зачастую осложняется интра- и послеоперационным кровотечениями, травмой возвратного гортанного нерва и околотитовидных желез. Однако, адекватно проведенное лечение, несмотря на все его трудности, приносит значительное облегчение больному, улучшает его качество жизни.

## **Результаты наблюдения и их обсуждение**

В данной статье представлен клинический случай лечения пациентки, длительно страдающей БГ с зобом, за период болезни достигшим гигантских размеров. Персональные медицинские данные публикуются с письменного согласия пациента.

Пациентка Т., 68 лет, в плановом порядке поступила в хирургическое отделение №2 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница» №1 города Тюмени с жалобами на общую слабость,

потливость, снижение аппетита и потерю массы тела, одышку при физической нагрузке, периодически учащенное сердцебиение, тремор верхних конечностей.

Из анамнеза заболевания установлено, что пациентка считает себя больной в течение 15 лет, когда впервые отметила появление косметического дефекта в области шеи, жалоб на учащённое сердцебиение, резкую потерю массы тела, тремор верхних конечностей. Эндокринологом проведено обследование и установлен диагноз: «Диффузный токсический зоб. Тиреотоксикоз с многоузловым зобом», назначен Тиамазол 20 мг в сут. На фоне проводимого лечения отмечала улучшение самочувствия, отсутствие вышеперечисленных жалоб, однако при снижении дозы тиреостатика возобновлялась клиника гипертиреоза. В результате, пациентка принимала Тиамазол 15-20 мг в течение 15 лет без перерыва. В 2018 г. обратилась к эндокринологу с прежними жалобами, проведено обследование. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) общий объём щитовидной железы составил 827,6 см<sup>3</sup>, выявлены множественные узловые образования в правой, левой долях и перешейке размерами до 1,8 см. При лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня гормона щитовидной железы – Т4 свободный 25,3 пмоль/л (10,3-24,5) и уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ рТТГ) – более 40 МЕ/л (менее 1,5 МЕ/л отрицательный результат). Установлен диагноз: «Болезнь Грейвса. Тиреотоксикоз с диффузным зобом 2 степени по ВОЗ, осложненный, декомпенсация», рекомендовано продолжить приём Тирозола в дозе 15 мг.

Пациентка консультирована хирургом, определены показания для оперативного лечения: длительность заболевания и его осложнения, огромный объём щитовидной железы, исключающий применение радиойодтерапии, развитие компрессионного синдрома и выраженный косметический дефект. Из анамнеза жизни известно, что оперативных вмешательств, травм в течение жизни не было. Такие заболевания как туберкулез, описторхоз, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда отрицает. Артериальная гипертензия в течение 15 лет. Повышение артериального давления (АД) максимально до 200/100 мм рт. ст. Адаптирована к АД 130-140/70-80 мм рт. ст. Регулярно принимает лекарственные препараты: Телмисартан 80 мг, Триметазидин 35 мг, Бисопролол 5 мг. Ситуационно принимает: Каптоприл 25 мг. Отмечает нестабильную массу тела в течение 15 лет, за последний месяц потеряла 10 кг. Гинекологический анамнез: менопауза с 40 лет, беременностей – 4, родов – 2 (вес детей при рождении 3000 г и 3200 г), медикаментозных аборт – 2. Наследственность по эндокринной патологии отягощена по материнской линии (у матери и сестры болезнь Грейвса). Аллергологический анамнез не отягощён.

Объективный статус: Общее состояние удовлетворительное. Сознание: ясное. Питание повышенное (ИМТ=26,04 кг/м<sup>2</sup>). Слизистые оболочки чистые, влажные. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, отмечаются множественные стрии, белого цвета в области живота, очаги депигментации в области верхних конечностей. Дыхание везикулярное. В покое одышки нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счёт избыточного развития подкожно-жировой клетчатки. Печень пальпируется по нижнему краю реберной дуги, безболезненная. При осмотре нижних конечностей определяется варикозное расширение вен обеих голеней. Стул оформленный, обычного цвета. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, обычного цвета. При объективном осмотре обращает внимание положительные симптомы Краузе, Дальримпля, тремор верхних конечностей и пальцев рук.

Локальный статус: При осмотре имеет место выраженная деформация контуров шеи за счёт гигантских размеров щитовидной железы, которая представлена всеми отделами. Границы щитовидной железы: сверху доходят до нижней челюсти, подпирая её углы, снизу распространяется до ключиц, частично уходя за грудину. По латеральным краям границы щитовидной железы распространяются до задней шейной линии. При пальпации щитовидная железа увеличена, малоподвижная, безболезненная, плотно-эластичной консистенции, неоднородная. Лимфоузлы не пальпируются (рис. 1).

Лабораторно-инструментальные исследования. При интерпретации данных общего анализа крови отмечен сниженный уровень гемоглобина 96 г/л (110-156). Общий анализ мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня общего кальция 2,16 ммоль/л (2,25-2,75). Коагулологическое исследование крови в пределах референсных значений. Гормональное исследование крови: ТТГ менее 0,010 мкМЕ/мл (0,4-4,0), Т4 св. 22,4 пмоль/л (10,3-24,5), кальцитонин менее 2 пмоль/л, АТ к рТТГ более 40 МЕ/л.

По данным УЗИ выявлено диффузное увеличение размеров ЩЖ, общий объём составил 827,6 см<sup>3</sup>. Эхокардиография: фракция выброса 56,1%. Атеросклероз аорты. Дилатация полости левого предсердия. Среднее давление в легочной артерии не снижено. Умеренная трикуспидальная регургитация.



Рис. 1. Внешний вид пациентки. А – Вид спереди: увеличенная в размерах щитовидная железа. Контурируют доли щитовидной железы, даже пирамидная доля, отходящая от перешейка. Видна хорошо развитая сеть подкожных варикозных вен. Б – Вид сбоку: гипертрофированная щитовидная железа – увеличенные доли распространяются к углам нижней челюсти, оттягивая кожу вниз, сдавленные яремные вены развили густую подкожную сеть

Электрокардиография: ритм синусовый с ЧСС 90 уд/мин. Признаки гипертрофии левого желудочка. Признаки нарушения обменных процессов в миокарде. Мультиспиральная компьютерная томография щитовидной железы: определяется выраженное неравномерное увеличение обеих долей щитовидной железы. Правая доля размерами: 77×88×128 мм, с наличием множественных мелких кальцинатов до 2-3 мм и множественных гиподенсивных узловых образований с нечеткими границами. Нижний полюс правой доли расположен на уровне рукоятки грудины. Левая доля размерами 63×55×103 мм, структура паренхимы неоднородная, за счет наличия множественных гиподенсивных узловых образований с нечеткими границами и мелких кальцинатов. Нижний полюс доли расположен на уровне верхнего края рукоятки грудины. Перешеек толщиной до 25 мм. Контуры обеих долей довольно четкие, неровные.

Пациентка консультирована врачом кардиологом – верифицирован диагноз: Артериальная гипертензия II стадия, 2 степень, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А ФК II (NYHA). Рекомендовано: контроль АД, ЧСС. Продолжить прием: бисопролол 10 мг, телмисартан 80 мг. На основании жалоб пациентки, данных анамнеза заболевания, объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных установлен окончательный диагноз: Болезнь Грейвса. Тиреотоксикоз с диффузным зобом 2 степени по ВОЗ, осложненный, компенсация. Эндокринная офтальмопатия ОУ, не активная форма. Артериальная гипертензия II стадия, 2 степень, риск 4. ХСН II А ФК II (NYHA). Тиреотоксическая кардиопатия. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Железодефицитная анемия, средней степени тяжести.

Пациентка обсуждена на клинической конференции. Определены возможные риски оперативного вмешательства: трудная интубация в связи с компрессионным синдромом, большой объем интраоперационной кровопотери и риск послеоперационного кровотечения. Не исключалась возможность послеоперационной гипокальциемии и пареза возвратного гортанного нерва, как наиболее встречаемых осложнений после хирургических вмешательств по поводу токсического зоба. Планируемым объемом операции является экстрафасциальная тиреоидэктомия.

В палате выполнена разметка планируемой линии разреза. В отличие от традиционного доступа Кохера (на 2,5-3 см выше яремной вырезки) линия проведена на 1 см книзу от нижнего края щитовидного хряща, по кожной складке с учетом силовых линий, длиной 20 см. Такое расположение линии выбрано с целью быстрого доступа к верхним щитовидным артериям и удобства мобилизации ЩЖ. Послойно, с пересечением пучков коротких мышц шеи выполнен доступ к ЩЖ. При визуализации структура ее неоднородная, с наличием небольших до 1,8 см. псевдоузлов без четких границ. Железа была пронизана варикозными венами, что исключило возможность применения турникетов и зажимов Allis с целью тракции. Контакт ЩЖ с инструментами был минимизирован ввиду выраженной кровоточивости ткани. Мобилизация железы начата с верхних полюсов. С целью уменьшения притока крови мобилизованы и пересечены верхние щитовидные артерии. Сосуды пересекались с последующей их перевязкой на зажимах Biloth и Moskit. Мелкие сосуды коагулировались биполярной коагуляцией (ERBE 300D).

Сохранены околощитовидные железы без повреждения сосудистых ножек. Удовлетворительно визуализированы возвратные гортанные нервы на всем протяжении до входа в гортань.

После удаления железы и контроля гемостаза в рану установлены гемостатические губки. Она дренирована трубчатыми дренажами, присоединенными к активной аспирации с целью лучшей эвакуации экссудата и уменьшения полости раны. Рана ушита послойно и закрыта субкутанным швом. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. Вес удаленной щитовидной железы – 875 г (рис. 2).

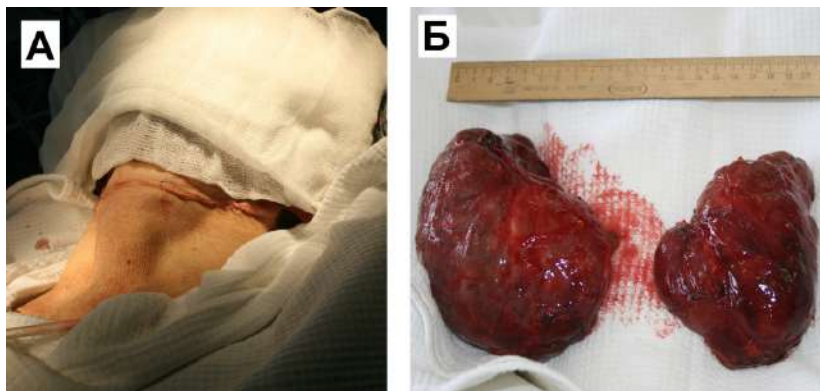


Рис. 2. А – послеоперационный субкутанный шов на момент окончания операции. Б – удаленные правая и левая доли щитовидной железы массой 875 г.

В отделении анестезиологии и реанимации состояние больной стабильное, нарушений гемодинамики и дыхательной функции не отмечалось. Фонация удовлетворительная.

При переводе пациентки в хирургическое отделение №2, продолжена ранее назначенная противоотечная (прозерин+дексаметазон) и антибактериальная (цефтриаксон 2 г в сут. внутримышечно) терапия. Лабораторно отмечалось транзиторное снижение уровня общего и ионизированного кальция, компенсированное назначением заместительной терапии. Дренажи удалены на 6 сут. после оперативного лечения. Пациентка выписана на 10 сут. после операции в удовлетворительном состоянии. Результат гистологического исследования удаленной щитовидной железы: морфологическая картина диффузно-токсического зоба.

При выписке из хирургического отделения пациентке рекомендовано: диета, обогащенная кальцием. Наблюдение хирурга по месту жительства. Наблюдение и лечение эндокринолога, терапевта, кардиолога, офтальмолога по месту жительства. Левотироксин натрия 75 мкг. Контроль уровня ТТГ через 1,5-2 мес. с последующей коррекцией дозы Левотироксина натрия. Для коррекции гипокальциемии – препараты кальция Д3 500 мг + 400 МЕ. Контроль уровня общего и ионизированного кальция, паратиреоидного гормона через 1 мес. Продолжить прием лекарственных препаратов для коррекции артериальной гипертензии: Телмисартан 80 мг, Триметазидин 35 мг, Бисопролол 5 мг. Для лечения железодефицитной анемии – препараты железа 200 мг по 1 таб. после еды длительно до нормализации уровня гемоглобина, с последующим переходом на профилактическую дозу. Контроль ОАК через 1 мес.

### Заключение

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует недопустимо позднее назначение радикального лечения БГ. Тактика лечения БГ должна быть основана на современных достижениях медицины и базироваться на данных клинических рекомендаций. Медикаментозная терапия тиреостатиками и длительное наблюдение пациентов с большим объемом щитовидной железы не только нецелесообразны, но и усложняют дальнейшее течение и лечение заболевания. Единственным способом радикального лечения БГ при гигантских объемах щитовидной железы является хирургический. Применение современного электрохирургического оборудования, прецизионное выделение структур в ходе операции и последовательная техника тиреоидэктомии позволяют минимизировать кровопотерю и избежать интраоперационных осложнений.

Таким образом, своевременное оперативное лечение позволило бы избежать осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, послеоперационных осложнений у данной пациентки.

## Литература (references)

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузно-токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова), узловым/многоузловым зобом // М.: РАЭ, 2014. – 25 с. [*Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuzno-toksicheskiy zob, bolezni' Grejvsa – Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom*. The clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, graves - Basedov's disease), nodular/multinodular goiter. – Moscow: RAE, 2014. – 25 p. (in Russian)]
2. Сахипов Д.Р. Дифференцированная тактика при хирургическом лечении больных с диффузным токсическим зобом: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2016. – 24 с. [Sahipov D.R. *Differencirovannaja taktika pri hirurgicheskom lechenii bol'nyh s diffuznym toksicheskim zobom (kand. dis.)*. Differential tactics in the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Samara, 2016. – 24 p. (in Russian)]
3. Симакина О.В. Роль основных предикторов послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и выбор оптимальной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. – 108 с. [Simakina O.V. *Rol' osnovnyh prediktorov posleoperacionnogo gipoparatireoza posle tireoidjektomii i vybor optimal'noj terapii (kand. dis.)*. The role of the main predictors of postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy and the choice of optimal therapy (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2015. – 108 p. (in Russian)]
4. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // Медицинский совет. – 2014. №4. – С. 44-48. [Fadeev V.V. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2014. – N4. – P. 44-48. (in Russian)]
5. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2017. – Т.13, №3. – С. 45-56. [Fadeev V.V. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. Clinical and experimental thyroidology. – 2017. – V.13, N3. – P. 45-56. (in Russian)]
6. Цуркан А.Ю., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г. Спорные вопросы хирургического лечения болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2009. – Т.5, №4. – С. 15-23. [Curkan A.Ju., Vanushko V.Je., Bel'cevich D.G. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. Clinical and experimental thyroidology. – 2009. – V.5, N4. – P. 15-23. (in Russian)]
7. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с. [*Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. I.I. Dedova, G.A Mel'nichenko*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 752 p. (in Russian)]
8. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – V.97, N12. – P. 4549-4558.
9. Liu Z.W., Masterson L., Fish B. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy // Cochrane Data base of Systematic Reviews. – 2015. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010576.pub2/full>
10. Ma C., Xie J., Wang H. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease // Cochrane Data base of Systematic Reviews. – 2016. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010094.pub2/full>.
11. Prasek K., Płazińska M-T., Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine // Nuclear Medicine Review. – 2015. – V.18, N2. – P. 110-116.
12. Sundaresh V., Juan P.B., Wang Z. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2013. – V.98, N9. – P. 3671-3677.

## Информация об авторах

Никулин Максим Олегович – заведующий хирургическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмень. E-mail: nmo72@yandex.ru

Судницына Анна Сергеевна – врач клинический ординатор кафедры терапии с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики института НПП ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Anna0392@inbox.ru

Макарова Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики института непрерывного медицинского развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.makarova@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики института непрерывного медицинского развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: suplotoval@mail.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 616-036.22; 616.98; 616.34-008.3144

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ВНЕДРЕНИЕМ РОТАВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

© Назурдинов А.Б.<sup>1,2</sup>, Азизов З.А.<sup>1</sup>, Турсунов Р.А.<sup>3</sup>, Мирзоев А.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Республиканский центр иммунопрофилактики, Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Шероз, 8

<sup>2</sup>Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139

<sup>3</sup>НИИ профилактической медицины Таджикистана, Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61

<sup>4</sup>Институт последилового образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. И. Сомони, 59

*Резюме*

**Цель.** Анализ научной литературы по проблеме ротавирусной инфекции у детей в свете внедрения ротавирусной вакцины.

**Методика.** Обзор современных исследований по изучению эпидемиологии и профилактики ротавирусной инфекции.

**Результаты.** Внедрение ротавирусной вакцины в Национальную программу иммунизации более 90 стран мира, и в частности в Республике Таджикистан, по сравнению с довакцинальным периодом, показало свою эффективность и привело к позитивному изменению эпидемиологической ситуации и существенному снижению числа госпитализированных с лабораторно-подтвержденными случаями ротавирусной инфекции, частоты и тяжести заболевания, а также показателей смертности в общей структуре острых кишечных инфекций.

**Заключение.** В настоящее время, основным и самым эффективным методом профилактики ротавирусной инфекции среди детей до 5 лет является использование ротавирусной вакцины.

*Ключевые слова:* острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, ротавирусный гастроэнтерит, вакцинация, моновалентная ротавирусная вакцина Rotarix, пентавалентная ротавирусная вакцина RotaTeq

**CHANGE OF EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ROTAVIRUS INFECTION WITH INTRODUCTION OF ROTAVIRUS VACCINE IN THE WORLD AND IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN**

Nazurdinov A.B.<sup>1,2</sup>, Azizov Z.A.<sup>1</sup>, Tursunov R.A.<sup>3</sup>, Mirzoev A.C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Republican Center of Immunoprophylaxis, 8, Sheroz St., 734025, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup>Avicenna Tajik State Medical University, 139, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Tajikistan, 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>4</sup>Institute of Postgraduate Education in the Healthcare of the Republic of Tajikistan, 159, I. Somoni Av., 734025, Dushanbe, Republic of Tajikistan

*Abstract*

**Objective.** To analyse scientific literature on the issue of rotavirus infection in children in the light of the introduction of rotavirus vaccine.

**Methods.** Review of modern research on the study of epidemiology and prevention of rotavirus infection.

**Results.** The introduction of the rotavirus vaccine into the National Immunization Program in more than 90 countries of the world, and in particular in the Republic of Tajikistan, compared with the pre-vaccination period, showed its effectiveness and led to a positive change in the epidemiological situation and a significant reduction in the number of rotavirus infection laboratory-confirmed hospitalizations, frequency and severity of the disease, as well as mortality in the overall structure of acute intestinal infections.



**Conclusions.** Currently, the main and most effective method of preventing rotavirus infection among children under 5 years of age is the use of rotavirus vaccine.

**Keywords:** acute intestinal infections, rotavirus infection, rotavirus gastroenteritis, vaccination, monovalent rotavirus vaccine Rotarix, pentavalent rotavirus vaccine RotaTeq

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ротавирусная инфекция по числу поражаемых лиц и смертности уступает лишь респираторным инфекциям, поэтому она относится к проблемам глобального здравоохранения [3, 16]. До появления вакцины против ротавируса, ежегодно в мире регистрировались до 300 млн. диарейных заболеваний, почти 19 млн. приходилось на ротавирусную инфекцию, из них у 2,5 млн. больных – с летальным исходом [8]. Около 62% от всех случаев гастроэнтерита у детей в экономически развитых странах приходилось на ротавирусы [9]. В России 17% всех острых кишечных инфекций обусловлено ротавирусной инфекцией. Показатель заболеваемости детей в возрасте до 14 лет достигает 200 на 100 тыс. населения. Ротавирусная инфекция не только наносит существенный вред здоровью населения, но и влечет за собой прямые и косвенные экономические затраты. Экономический ущерб от ротавирусного гастроэнтерита в различных странах достигает более 1 млрд. долларов в год [5].

## Эпидемиологическая характеристика

В настоящее время ротавирусная инфекция имеет широкое распространение среди детского населения. Ежегодно, ротавирусная инфекция вызывает миллионы случаев диареи в развивающихся странах, и около 2 млн. из них подвергаются госпитализации [2]. В 2013 г. по оценкам 215 тыс. детей младше 5 лет умерли от ротавируса, 90 процента которых приходилась на развивающиеся страны [34, 36]. Почти каждый ребенок к пяти летнему возрасту был инфицирован ротавирусом. Ротавирус является единственной лидирующей причиной тяжелой диареи среди младенцев и детей, является ответственным за треть случаев требующих госпитализацию, и вызывает 37% смертных случаев связанных с диареей, 5% из которых приходит на детей младше 5 лет. В до вакцинном периоде, ротавирусная инфекция возникала в основном во время прохладного и сухого сезона, но количества случаев связанных с заражением пищи неизвестна [19]. Ротавирусная инфекция считается причиной большинства острых кишечных инфекций у детей в возрасте до 5 лет, как в развивающихся, так и в развитых странах. Однако, отличием между ними является высокий уровень смертности в развивающихся странах, где процент летальных случаев от ротавирусной инфекции составляет почти 82% от всех смертельных случаев связанных с ротавирусной инфекцией. Из общего количество летальных случаев, связанных с ротавирусной инфекцией, около 90% приходит на страны Африки и Азии, что обусловлено низкой доступностью медицинской помощи для населения. В развивающихся странах, около 80% случаев ротавирусной инфекции наблюдается среди детей в возрасте до 1 года (средний возраст 6 до 9 месяцев), а в развитых странах первый эпизод инфекции может возникнуть в возрасте от 2 до 5 лет, хотя около 65% случаев наблюдается в возрасте до 1 года [1, 8, 35]. Ротавирусная инфекция встречается повсеместно, в течение всего года. Сезонный подъем заболеваемости ротавирусной инфекцией приходит на зимне-весенний период. Однако в развивающихся странах случаи заболеваний ротавирусной инфекцией встречаются круглый год, тогда как в развитых государствах отмечается в основном зимняя сезонность [8, 7].

Результаты, полученные в рамках проведения дозорного эпидемиологического надзора (ДЭН) за ротавирусной инфекцией, еще раз подтверждают выраженную сезонность ротавирусной инфекции, так как во многих странах мира основное количество зарегистрированных случаев ротавирусной инфекции приходит на холодный период времени года [8]. В странах Африки подъем заболеваемости гастроэнтеритом, ротавирусной этиологии отмечается в дождливый и относительно прохладный период (влажный сезон) [12, 21]. В Австралии, где климатические условия отличаются от континентального наибольшее число детей госпитализируется по поводу ротавирусной инфекции в холодное время года. Так, максимальная заболеваемость ротавирусной инфекцией отмечается с мая по сентябрь с пиком заболеваемости в июле-августе [32]. Основное количество смертей связанных с ротавирусной инфекцией приходилась на страны Африки к югу от Сахары, где количество летальных случаев варьирует от 250 тыс. случаев в 2000 г. до 121 000 случаев к 2013 г. [13, 33].

В 2013 г., по оценкам 47,1 тыс. летальных случаев связанных с ротавирусной инфекцией возникли в Индии, которая составляет 22% от всех случаев смертей, ассоциирующихся с данной инфекцией на глобальном уровне. Результаты исследования показали, что приблизительно, около половины смертельных случаев связанных с ротавирусной инфекцией (49%) приходились на четыре страны

(Индия, Нигерия, Пакистан и Демократическая Республика Конго), и две трети всех смертельных случаев связанных с ротавирусной инфекцией (65%) приходились на десять стран (Индия, Нигерия, Пакистан и Демократическая Республика Конго, Ангола, Эфиопия, Афганистан, Чад, Нигер и Кения) [13].

В настоящее время, наряду с другими странами мира высокая заболеваемость острыми кишечными инфекциями, также отмечается и в России [1, 33]. В последние годы в этиологической структуре острых кишечных инфекций возросла роль вирусных гастроэнтеритов, с ними связываются от 50% до 80% случаев кишечных инфекций [6]. В Российской Федерации общая заболеваемость острыми кишечными инфекциями относительно остается на высоком уровне и устойчиво занимает 3-4 место среди всех инфекционных заболеваний, встречающихся у детей. По официальным данным, рост показателей заболеваемости острыми кишечными инфекциями обусловлен, главным образом, ротавирусной инфекцией, уровень заболеваемости которой за последнее десятилетие вырос в 7 раз. Из 40 млн. ежегодно регистрируемых инфекционных и паразитарных заболеваний, острые кишечные инфекции составляют до 700 тыс. случаев [7, 8]. Согласно В.В. Кудрявцеву в Республике Беларусь заболеваемость ротавирусной инфекцией значительно увеличилось с начала 1990-х гг., что могло быть связано не только с увеличением случаев заболевания, но и с улучшением лабораторной диагностики случаев в свете усиления лабораторной базы в стране. Этому могут свидетельствовать повышение показателя заболеваемости с 6,3 на 100 тыс. населения в 1993 году до 54,8 на 100 тыс. населения в 2011 г. [9]. По данным А.М. Близнюк, внутригодовая динамика заболеваемости в городе Минске характеризовалась также неравномерным распределением заболеваемости ротавирусной инфекции в течение года во всех возрастных группах. Согласно полученным данным в Минске группой риска заболевания ротавирусной инфекцией являлись дети в возрасте 0-24 мес., так как именно среди этого контингента детей регистрировались самые высокие показатели заболеваемости (среднепогодный показатель заболеваемости составлял 1837,3 случая на 100 тыс. населения) [2]. В Республике Таджикистан заболеваемость ротавирусной инфекцией в структуре острых кишечных инфекций остается на высоком уровне. По данным ДЭН за ротавирусной инфекцией ротавирусный гастроэнтерит составляет 42% случаев из числа всех госпитализированных случаев острых кишечных инфекций [3, 24].

### **Внедрение и эффективность ротавирусной вакцины**

Научно доказано, что основным и самым эффективным методом профилактики ротавирусной инфекции среди детей является использование ротавирусной вакцины [1, 22]. Ротавирус является высоко контагиозным заболеванием и не может быть вылечен при применении антибиотиков или других лекарств. Из-за того, что улучшение санитарных условий не снижают распространенность ротавирусного заболевания, и уровень госпитализации остается высоким, не смотря на использование оральных регидратационных препаратов, основным эффективным медицинским вмешательством против этого заболевания является применение ротавирусной вакцины. Существующие в настоящее время вакцины представляют собой препараты для приема внутрь, содержащие живые аттенуированные штаммы ротавируса человеческого и/или животного происхождения, репликация которых происходит в тонком кишечнике человека [20, 33].

Каждый год в период до внедрения вакцины (1986-2000 гг.) более 2-х млн. детей в мире госпитализировались по поводу ротавирусной инфекции. По последним данным ДЭН на основе случаев госпитализации по поводу ротавирусной инфекции, полученным из 35 стран, представляющих шесть регионов ВОЗ и разные уровни экономического развития, в среднем 40% (колебания от 34% до 45%) госпитализаций по поводу диареи у детей в возрасте младше 5 лет было связано с ротавирусной инфекцией. Всеобщее распространение ротавирусной инфекции даже в условиях высоких гигиенических стандартов говорит о высоком уровне передачи этого вируса [1]. В довакцинальный период от тяжелых гастроэнтеритов ротавирусной этиологии ежегодно погибало до 527 тыс. человек, из них 440 тыс. детей младше 5-летнего возраста; по этой причине госпитализация достигала 2 млн. детского населения, нагрузка на амбулаторное звено составляла до 25 млн. визитов каждый год. По заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень смертности от ротавирусного гастроэнтерита в 2008 г. среди детей в среднем достигал 453 тыс. человек, что ставило ротавирусная инфекция в ряд наиболее частых причин смертности от вакциноуправляемых инфекций [8, 9].

В 1998 г., первая ротавирусная вакцина была лицензирована для использования в США. Клинические испытания в США, Финляндии и Венесуэле показали, что ротавирусная вакцина является от 80-100% эффективным по предотвращению тяжелых диарей вызванных ротавирусом «А», и исследователи выявили никаких статистически значимых серьезных неблагоприятных проявлений [39]. Однако производитель отказался от рынка в 1999 г., после того как было обнаружено, что вакцина может способствовать увеличению риска инвагинации, типа обструкции

кишечника у одного из каждых 12 тыс. вакцинированных детей [32]. Этот опыт вызвал активные споры относительно относительных рисков и преимуществ ротавирусной вакцины. Было показано, что в 2006 г. две новые вакцины против ротавирусной инфекции были безопасными и эффективными у детей [20]. С 2006 г. две живые аттенуированные оральные ротавирусные вакцины были лицензированы и стали доступны на международном уровне (моновалентная ротавирусная вакцина Rotarix, GSK Biologicals, Rixensart, Belgium и пентавалентная ротавирусная вакцина RotaTeq, Merck and Co., Whitehouse Station, NJ). Обе вакцины показали хорошую эффективность в предупреждении осложненных форм острых гастроэнтеритов связанных с ротавирусной инфекцией [4, 8].

Высокая интенсивность распространения и развития эпидемического процесса свидетельствует о необходимости внедрения вакцинации. Именно это послужило тому, что в 2009 г. ВОЗ рекомендовала внедрить ротавирусную вакцину в национальную программу иммунизации каждой страны, и считать его приоритетным, особенно в странах юго-западной Азии и страны Африки к югу от Сахары. По данным ВОЗ, на начало апреля 2017 г. ротавирусная вакцина внедрена в 90 странах мира. В ближайшее время, в 5 странах мира также планируется внедрение ротавирусной вакцины в календарь профилактических прививок [3, 8]. Оральные ротавирусные вакцины могут предотвратить тяжелые случаи ротавирусной инфекции. Ротавирусные вакцины, впервые внедренные в национальные программы иммунизации развитых стран в 2006 г., показали огромное влияние на уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией в этих странах [3, 4]. Моновалентная и пентавалентная вакцины внедрены в США (включена в национальный календарь иммунизации с 2006 г.), Бельгии и Австралии (вакцинация начата в 2007 г., некоторые штаты Австралии используют моновалентную вакцину, другие штаты – пентавалентную). В европейском регионе увеличивается число стран, которые включают ротавирусную вакцину в национальный календарь иммунизации – Армения, Австрия, Бельгия, Финляндия, Греция, Израиль, Люксембург, Грузия, Германия, Эстония, Норвегия, Швеция, Латвия и Молдова, а из стран Центральной Азии Узбекистан и Таджикистан [3, 8, 23].

На сегодняшний день ротавирусные вакцины лицензированы в более чем 100 странах, и более 90 стран ввели рутинную вакцинацию против ротавируса, почти наполовину при поддержке Глобального альянса вакцин и иммунизации (ГАВИ). Чтобы сделать ротавирусные вакцины доступными для всех стран, особенно для стран с низким и средним уровнем дохода в Африке и Азии, где происходит большая часть ротавирусных смертей, PATH (ранее Программа для соответствующих технологий в области здравоохранения), ВОЗ, США Центры по контролю и профилактике заболеваний, а ГАВИ сотрудничали с научно-исследовательскими учреждениями и правительствами в целях создания и распространения доказательств, снижения цен и ускорения внедрения [3]. По официальным данным, на глобальном уровне смертность от ротавирусной инфекции среди детей до 5 лет уменьшилась от 528 тыс. случаев в 2000 г. до 215 тыс. случаев к 2013 г. [32]. В 53 странах (США, Австралия, ряд Европейских стран, Мексика, Бразилия и другие), которые ранее внедрили вакцину против ротавирусной инфекции в национальные календари иммунизации, уже через 1-2 года отмечалось значительное снижение заболеваемости гастроэнтеритом ротавирусной этиологии, и общая заболеваемость острыми кишечными инфекциями. Результаты исследования показали, что при массовой вакцинации детей заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом снизилась на 85-94% в течение двух лет после начала вакцинации, а госпитализация детей младше 5 лет по поводу острых кишечных инфекции любой этиологии снизилась на 46% [1, 9].

С целью определения бремени ротавирусной инфекции в Республике Таджикистан, с декабря месяца 2006 г. на базе Детской клинической инфекционной больницы города Душанбе проводится дозорный эпиднадзор за ротавирусной инфекцией среди детей в возрасте до 5 лет (0-59 мес.). Согласно полученным данным, в среднем ротавирусная инфекция является причиной около 42% случаев госпитализации от всех случаев острых кишечных инфекций в Республике Таджикистан. Поэтому в январе 2015 г. по инициативе Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и при финансовой поддержке ГАВИ в Национальный календарь иммунизации Республики Таджикистан была внедрена моновалентная ротавирусная вакцина против ротавирусной инфекции. Согласно утвержденному национальному календарю иммунизации, дети получают ротавирусную вакцину в возрасте 2 и 3 мес. Частота и тяжесть ротавирусных инфекций значительно снизились в странах, которые действовали по этой рекомендации [23, 24]. В глобальном масштабе вакцинация уменьшила число госпитализаций и посещений отделения неотложной помощи, медиана составила 67%. В Европе показатели госпитализации после инфицирования ротавирусом снизились на 65% до 84% после введения вакцины [3, 12]. Проведенный в 2014 г. обзор имеющихся данных клинических испытаний из стран, регулярно применяющих ротавирусные вакцины в своих национальных программах

иммунизации, обнаружил, что ротавирусные вакцины сократили число ротавирусных госпитализаций на 49-92%, и все причиной госпитализации диареи на 17-55% [37].

В Мексике, которая в 2006 г. была одной из первых в мире по внедрению ротавирусной вакцины, смертность от диарейных заболеваний снизилась в течение сезона ротавирусной инфекции в 2009 г. более чем на 65% среди детей в возрасте 2-х лет и младше [30]. В Никарагуа, которая в 2006 г. стала первой развивающейся страной по внедрению ротавирусной вакцины, тяжелые ротавирусные инфекции были снижены на 40%, а поселения в отделениях скорой помощи – наполовину [27]. В США вакцинация против ротавируса была внедрена в календарь прививок в 2006 г. До 2008 г. дети вакцинировались только вакциной RotaTeq, с 2008 г. используются обе вакцины. В 2012 г. 80% всех младенцев были привиты пятивалентной вакциной, 20% – моновалентной. Вакцинация против ротавирусной инфекции привела к выраженным эпидемиологическим результатам: частота госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции по сравнению с 2001-2006 гг. снизилась в 2007-2008 гг. на 75% [11]. Через два года после внедрения вакцинации младенцев в США отмечалось снижение госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита у детей в возрасте 5-14 лет на 71%. Вакцины также смогли предотвратить болезнь у невакцинированных детей – на 15% [15].

В Великобритании вакцина была предложена в 2013 г. всем детям в возрасте от двух до трех месяцев, что вдвое снизила случаи тяжелой инфекции и уменьшила число детей, поступивших в больницу, из-за заражения на 70% [3, 4]. В Австралии, можно судить по числу госпитализированных с лабораторно-подтвержденными случаями ротавирусной инфекции на 100 тыс. населения. Показано достоверное снижение данного показателя среди детей после внедрения вакцинации. Так, среди пациентов в возрасте до 1 года в 2009-2010 эпидемическом году данный показатель составил 135,3 на 100 тыс. населения при среднем показателе 483,9 в 2001-2006 гг. Также в 4,4 раза снизился данный показатель среди детей первого года жизни, в 3,4 раза – среди детей в возрасте 2 лет [7, 10, 18]. При этом следует отметить, что в тех штатах Австралии, где использовали моновалентную вакцину для программы вакцинации, зафиксирован подъем заболеваемости генотипа G2P [31], не входящего в вакцину, а также в штатах, применяющих пятивалентную вакцину RotaTeq, такого подъема не отмечалось [14, 17]. В Бельгии вакцинация была внедрена в 2005-2007 гг. (Rotarix + RotaTeq) и к 2010 г. достигнут уровень иммунизации 5-месячных детей в 85-97% случаев. При этом в довакцинальный период доля ротавирусного гастроэнтерита в общей структуре ОКИ составляла от 18 до 23,1%, а после внедрения вакцинации снизилась до 6,4% в 2008-2009 эпидемическом году [38, 40]. В развивающихся странах Африки и Азии, где наблюдается большая часть смертей от ротавирусной инфекции, большое количество испытаний на безопасность и эффективность, а также недавние исследования и результаты воздействия Rotarix и RotaTeq после внедрения показали, что вакцины резко сократили тяжелые заболевания среди младенцев [25-28, 39]. Ротавирусные вакцины смогли предотвратить заболеваемость ротавирусной инфекцией среди не вакцинированных детей, путем предотвращения циркуляции вируса [29].

## Заключение

Таким образом, обзор современной научной литературы убедительно показывает, что, в настоящее время, основным и самым эффективным методом профилактики ротавирусной инфекции среди детей до 5 лет является использование ротавирусной вакцины. Внедрение ротавирусной вакцины в Национальную программу иммунизации более 90 стран мира, и в частности в Республике Таджикистан, по сравнению с довакцинальным периодом, показала свою эффективность и привело к позитивному изменению эпидемиологической ситуации и существенному снижению числа госпитализированных с лабораторно-подтвержденными случаями ротавирусной инфекции, частоты и тяжести заболевания, а также показателей смертности в общей структуре острых кишечных инфекций.

## Литература (references)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т.14, №4. – С. 248-257. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K. i dr. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric Pharmacology. – 2017. – V.14, N4. – P. 248-257. (in Russian)]
2. Близнюк А.М., Петровская О.Н., Запольская В.В. и др. Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции в г. Минске // Медицинский журнал. – 2011. – №2. – С.129-131. [Bliznyuk A.M., Petrovskaya O.N., Zapol'skaya V.V. i dr. *Meditinskiy zhurnal*. Medical Journal. – 2011. – N2. – P. 129-131. (in Russian)]

3. ВОЗ. Отчет Департамента по иммунизации, вакцинам и биологическим препаратам // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2017. – Т.48, №92. – С. 729-748. [VOZ. *Yezhenedel'nyu epidemioologicheskii byulleten'*. Weekly epidemiological bulletin. – 2017. – V.48, N92. – P. 729-748. (in Russian)]
4. ВОЗ. Ротавирусные вакцины. Документ по позиции ВОЗ // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2013. – Т.5, №88. – С.49-64. [VOZ. *Yezhenedel'nyu epidemioologicheskii byulleten'*. Weekly epidemiological bulletin. – 2013. – V.5, N88. – P. 49-64. (in Russian)]
5. Горбунова М.Г. Эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в Омской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с. [Gorbunova M.G. *Epidemioologicheskaya kharakteristika rotavirusnoy infektsii v Omskoy oblasti (cand. dis)*. Epidemiological characteristics of rotavirus infection in the Omsk region (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 24 p. (in Russian)]
6. Жираковская Е.В. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста в Новосибирске. Генотипирование циркулирующих изолятов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – №3. – С. 32-36. [Zhirakovskaya Ye.V. i dr. *Epidemioologiya i infektsionnyye bolezni*. Epidemiology and infectious diseases. – 2007. – N3. – P.32-36. (in Russian)].
7. Иванова Г.Н. Эпидемиологические аспекты и этиологическая расшифровка острых кишечных инфекций вирусной этиологии (по материалам Тюменской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень. – 2010. – 22 с. [Ivanova G.N. *Epidemioologicheskiye aspekty i etiologicheskaya rasshifrovka ostryykh kishchnyykh infektsiy virusnoy etiologii (po materialam Tyumen'skoy oblasti)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень. – 2010. – 22 p. (in Russian)]
8. Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.Н. и др. Распространенность и основные проявления заболеваемости ротавирусной инфекцией в различных регионах мира // Вакцинация в современном мире. – 2013. – Т.10, №4. – С. 38-44. [Kudryavtsev V.V., Mindlina A.YA., Gerasimov A.N. i dr. *Vaktsinatziya v sovremennom mire*. Vaccination in the modern world. – 2013. – V.10, N4. – P. 38-44. (in Russian)]
9. Ляховская Н.В., Дмитраченко Т.И., Семенов В.М. и др. Ротавирусная инфекция: эпидемиологические аспекты, методы профилактики // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №3. – С.73-79. [Lyakhovskaya N.V., Dmitrachenko T.I., Semenov V.M. i dr. *Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya*. Immunopathology, allergology, infectology. – 2013. – N3. – P. 73-79. (in Russian)]
10. Che-Liang Lin, Shou-Chien Chen, Shyun-Yeu Liu and Kow-Tong Chen. Disease Caused by Rotavirus Infection // *The Open Virology Journal*. – 2014. – N8. – P. 14-19.
11. Cortes J.E., Curns A.T., Tate J.E. et al. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children // *The New England journal of medicine*. – 2011. – V.365, N12. – P. 1108-1117.
12. Cunliffe N.A., Kilgore P.E., Bresee J.S. et al. Epidemiology of rotavirus diarrhea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization // *Bull World Health Organ*. – 1998. – V.76, N5. – P. 525-537.
13. Detailed review paper on rotavirus vaccines (presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization in April 2009). Geneva, World Health Organization // *Vaccine*. – 2009. – V.17, N3.
14. Dey A., Wang H., Menzies R. et al. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program // *Medical Journal of Australia*. – 2012. – V.197, N8. – С. 453-457.
15. Glass R. Unexpected benefits of rotavirus vaccination in the United States // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – N204. – P. 975-977.
16. Jacqueline E. Tate, Anthony H. Burton, Cynthia Boschi-Pinto, and Umesh D. Parashar; for the World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, Regional and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013 // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – V.62, N2. – P. 96-105.
17. Kirkwood C.D., Boniface K., Barnes G.L., Bishop R.F. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines. Rotarix (R) and RotaTeq (R), into the national immunization program of Australia // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2011. – N30. – P. 48-53.
18. Kirkwood C.D., Boniface K., Bogdanovic-Sakran N. et al. Rotavirus strain surveillance – an Australian perspective of strains causing disease in hospitalised children from 1997 to 2007 // *Vaccine*. – 2009. – V.27, N5. – P. 102-107.
19. Leshem E., Moritz R.E., Curns A.T. et al. Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in the United States (2007-2011) // *Pediatrics*. – 2014. – V.134, N1. – P. 15-23.
20. Leshem E., Lopman B., Glass R. et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Diseases*. – 2014. – V.14, N9. – P. 847-856.
21. Levy K., Hubbard A.E., Eisenberg J.N.S. Systematic reviews. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Epidemiology*. – 2009. – V.38, N6. – P. 1487-1496.
22. Madhi S.A., Cunliffe N.A., Steele D. et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N4. – P. 289-298.

23. Mirzayeva R., Cortese M.M., Mosina L. et al. Rotavirus burden among children in the newly independent states of the former union of soviet socialist republics: literature review and first-year results from the rotavirus surveillance network // *Journal of Infect Diseases*. – 2009. – V.200, N1. – P. 203-214.
24. Nazuridinov A.B., Azizov Z.A., Tishkova F., Turkov S.M., Daniels D.S., Leshem E. Rotavirus hospitalizations among children <5 years of age – Tajikistan, 2013-2014 // *Vaccine*. – 2018. – V.17, N1. – P. 112-117.
25. Nelson E.A., Widdowson M.A., Kilgore P.E. et al. Rotavirus in Asia: Updates on Disease Burden, Genotypes and Vaccine Introduction // *Vaccine*. – 2009. – V.27, N5. – P. 138-142.
26. Neuzil K.M., Armah G.E., Parashar U.D. et al. Rotavirus Infection in Africa: Epidemiology, Burden of Disease, and Strain Diversity // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – V.202, N1. – P. 261-265.
27. Patel M., Pedreira C., De Oliveira L.H. et al. Duration of protection of pentavalent rotavirus vaccination in Nicaragua // *Pediatrics*. – 2012. – V.130, N2. – P. 365-372.
28. Parashar U.D., Tate J.E. Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Developing Countries // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – V.62, N2. – C. 221-228.
29. Patel M.M., Parashar U.D. Real World Impact of Rotavirus Vaccination // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2011. – V.30, N1. – P. 1-5.
30. Richardson V., Hernandez-Pichardo J. Effect of Rotavirus Vaccination on Death From Childhood Diarrhea in Mexico // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N4. – P. 299-305.
31. Rotavirus vaccines. WHO position. – 2013. – V.5, N88. – P. 49-64.
32. Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Velazquez F.R. et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – V.354, N11. – P. 11-22.
33. Sanderson C., Clark A., Taylor D. et al. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region. Report to WHO/IVB, 2011 // *Global review of Diseases*. – 2012. – V.202. – P. 156-161.
34. Simpson E., Wittet S., Bonilla J. et al. Use of formative research in developing a knowledge translation approach to rotavirus vaccine introduction in developing countries // *BMC Public Health*. – 2007. – N7. – P. 281.
35. Staat M.A., Azimi P.H., Berke T. et al. Clinical presentation of rotavirus infection among hospitalized children // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2002. – V.21, N3. – P. 221-227.
36. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Parashar U.D. World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance N. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013 // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2016. – V.62, N2. – P. 96-105.
37. Tate J.E., Parashar U.D. Rotavirus Vaccines in Routine Use // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – V.59, N9. – P. 1291-1301.
38. Use of formative research in developing a knowledge translation approach to rotavirus vaccine introduction in developing countries // *BMC Public Health*. – 2007. – N7. – 281 p.
39. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P. et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – V.35, N4. – P. 23-33.
40. Zeller M., Rahman M., Heylen E. et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium // *Vaccine*. – 2010. – V.28, N47. – P. 7507-7513.

### **Информация об авторах**

*Назурдинов Анвар Бахтиёрович* – заместитель генерального директора ГУ «Республиканский центр иммунопрофилактики» Минздрава и соцзащиты населения Республики Таджикистан. E-mail: dr.anvar88@gmail.com

*Азизов Зафарджон Абдукахоревич* – кандидат медицинских наук, генеральный директор ГУ «Республиканский центр иммунопрофилактики» Минздрава и соцзащиты населения Республики Таджикистан. E-mail: zafarjon-63@mail.ru

*Турсунов Рустам Абдусаматович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, главный учёный секретарь ГУ «НИИ профилактической медицины Таджикистана» Минздрава и соцзащиты населения Республики Таджикистан. E-mail: trustam.art@mail.ru

*Мирзоев Азамджон Сафолович* – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды ГОУ «Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» Минздрава и соцзащиты населения Республики Таджикистан. E-mail: azamdjon@mail.ru

УДК 616.33-002.2

## О ЗАВИСИМОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ ОТ ТИПА КОНСТИТУЦИИ

© Балко О.А., Сапожников В.Г.

Тульский государственный университет, Медицинский институт, Россия, 300012, Тула, ул. Болдина, 128

### Резюме

**Цель.** Целью исследования являлось изучение конституциональных особенностей течения хронического гастродуоденита у детей.

**Методика.** Проведен сбор, систематизация и анализ современных данных в отечественной и зарубежной научной литературе, посвященных особенностям течения хронического гастродуоденита у детей с различными типами конституции.

**Результаты.** В статье представлен обзор публикаций, освещающий вопросы учения о конституции, через призму которого рассматриваются особенности течения хронического гастродуоденита. Показано, что в настоящее время учение о конституции является основополагающим в антропологии, так как в рамках антропологического подхода учет конституциональных особенностей организма является неотъемлемым компонентом при изучении состояния здоровья человека.

**Заключение.** Несмотря на то, что конституциональная норма реакции, маркируемая определенным соматотипом, не изменяет сущности самой болезни, она позволяет выявить конституционально-зависимые признаки болезни, придающие патологическому процессу индивидуальное выражение. Поскольку в развитии хронического гастродуоденита наследственно-конституциональный фактор является одним из важнейших, это и необходимо учитывать клиницисту в рамках индивидуального персонафицированного подхода к больному.

**Ключевые слова:** конституция, типы конституции, хронический гастродуоденит, *H.pylori*, дети

## ON DEPENDENCE OF THE COURSE OF CHRONIC GASTRODUODENITIS ON THE SOMATOTYPE IN CHILDREN

Balko O.A., Sapoghnikov V.G.

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldina St., 300012, Tula, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the constitutional features of the course of chronic gastroduodenitis in children.

**Methods.** Collecting, systematization and analysis of modern data in domestic and foreign scientific literature devoted to the features of the course of chronic gastroduodenitis in children with various somatotypes were carried out.

**Results.** A review of publications on the concepts of the constitution through the prism of which features of the course of chronic gastroduodenitis are considered, is presented in the article. It is revealed that now the concept of constitution is fundamental in anthropology as within the anthropological approach of constitutional features of the body present an integral component in studying the state of health of the person.

**Conclusion.** In spite of the fact that the constitutional norm of reaction marked by a certain somatotype does not change the essence of the disease, it allows to find out the constitutionally dependent symptoms of the disease giving the individual character to the disease. As the inheritance and constitutional factor is essential in development of the chronic gastroduodenitis, it should be considered by the physician within the individual personified approach to the patient.

**Keywords:** constitution, somatotypes, chronic gastroduodenitis, *H.pylori*, children

## Введение

Изучение такой антропологической проблемы, как конституция человека, на данный момент является актуальным, не смотря на то, что берет свое начало еще с древних времен, где впервые было отражено это понятие, как присущее человеку от рождения и остающееся неизменным в течение всей жизни [14, 37]. Накоплено немалое количество фактов, свидетельствующих о конституциональной обусловленности параметров жизнедеятельности организма человека на разных уровнях [35]. А в развитии хронического гастродуоденита наследственно-конституциональный фактор является одним из важнейших [3, 20].

## Учение о конституции

В рамках антропологического подхода учет конституциональных особенностей организма является неотъемлемым компонентом при изучении состояния здоровья человека [15, 26]. Именно данный подход в изучении макроорганизма позволяет получить более полное представление не только обо всем многообразии форм и факторов изменчивости систем, но и выявить закономерности между частной соматической конституцией человека (соматотипом) и его другими системами [1, 16, 22], в частности пищеварительной.

В настоящее время существует множество оценок, трактовок и определений конституции, что связано с многообразием подходов, сложившихся в ходе развития конституциологии [14].

Например, конституция как совокупность наиболее существенных индивидуальных особенностей и свойств, закрепленных в наследственном аппарате и определяющих специфичность реакций всего организма на факторы внешней среды [21]. Или состояние организма и его реактивные способности, сложившиеся в процессе взаимодействия с окружающей средой на основании наследственных и приобретенных свойств [23]. По мнению других авторов, конституция может быть определена как сочетание свойств телесности, психодинамики и иных характеристик, отражающее состояние реактивности [22]. В физической антропологии конституция – это фундаментальная характеристика целостного организма, наиболее полно воплощающая представление о качественном единстве его биологической организации [5].

Сама идея о тропности определенной категории заболеваний к тому или иному конституциональному типу, принадлежит немецкой конституциональной школе. Первые шаги в этом направлении были совершены отечественными учеными, когда была впервые внедрена в практику классификация американского антрополога. Затем на этой основе была предложена уже своя классификация типов телосложения человека из трех компонентов: астеник (гипостеник), обладающим такими характеристиками, как низкое положение диафрагмы, небольшое сердце удлиненно-капельной формы, удлинённый легкие, относительно малая длина кишок с пониженной всасывательной способностью, артериальное давление с тенденцией к понижению, сниженное содержание холестерина в крови, повышение обмена веществ с интенсивными процессами диссимилиации; гиперстеник с высоко расположенной диафрагмой, объемистым желудком и длинными кишками с большой всасывательной способностью, имеющий относительно большое сердце, расположенное более горизонтально, с тенденцией к повышению артериального давления, в крови отмечается увеличенное содержание холестерина и мочевой кислоты, количество эритроцитов повышено, преобладают процессы ассимиляции, склонность к ожирению; и нормостеник – умеренно упитанный, пропорционально развитый тип [23]. Однако важно понимать, что современная конституциология уже не акцентирует внимание на изучении частоты встречаемости отдельных конституциональных типов при различных заболеваниях, но делает упор на изучение причин, механизмов, клинических различий, вариантов течения патологических процессов в дифференцированных по конституциональным характеристикам группах больных.

В соответствии с вышесказанным можно отметить, что астеники чаще подвергаются заболеваниям желудочно-кишечного тракта [7, 8, 24, 25, 39] и имеют, в сравнении с другими, больший риск заболевания язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, вегетативно-сосудистой дистонией. Среди гиперстеников чаще встречаются люди с сахарным диабетом, болезнями желчного пузыря, у гипостеников же можно отметить расстройства вегетативной нервной системы [5].

Следует отметить, что конституциональная норма реакции, маркируемая определенным соматотипом, не изменяет сущности самой болезни с присущими ей характерными клиническими признаками, закономерностями развития и исхода, но она позволяет выяснить конституционально-зависимые признаки болезни, придающие патологическому процессу индивидуальное выражение.



**Особенности этиологии, патогенеза и течения хронического гастродуоденита у детей**

В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей удельный вес хронического гастродуоденита составляет от 58% до 90% [11]. Хронический гастродуоденит – полиэтиологически, генетически и патогенетически неоднородное заболевание. Из всего многообразия факторов возникновения хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта ведущее место в настоящее время занимает инфекционный [11, 12]. Открытия *H.pylori* австралийскими гастроэнтерологами предопределило переворот в гастроэнтерологии [4, 9, 12, 20, 28, 29, 31-33]. Поскольку была доказана ведущая роль бактерии в развитии большинства форм хронических гастродуоденитов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка у взрослых и детей [13, 17, 31, 36, 42, 43].

В последнее время большое внимание уделяется непосредственно процессу взаимодействия *Helicobacter pylori* и макроорганизма. Ведь бактерия и макроорганизм формируют тонко настроенную систему равновесия, в результате изменения которой и формируется конкретное заболевание с определенными клиническими проявлениями и исходом. Так, выявлены взаимосвязи между частной конституцией системно-органного уровня (форма живота) и частотой выявляемости *Helicobacter pylori*. По результатам исследования отмечены некоторые конституциональные особенности обсемененности *Helicobacter pylori*: заболевание, ассоциированное с *Helicobacter pylori*-инфекцией, чаще выявляется у людей, имеющих форму живота, расширяющуюся вниз, реже овоидную и форму живота, расширяющуюся вверх [6].

Однако наличием *H. pylori* не исчерпывается этиология и патогенез хронического гастродуоденита [16, 38, 39]. По-прежнему в основе патогенеза ведущую роль занимает нарушение баланса между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Усиление факторов агрессии или ослабление факторов защиты приводят к нарушению этого равновесия.

С глобальной точки зрения все жизненные процессы, происходящие в организме, имеют под собой единственную цель – поддержание постоянства внутренней среды, называемого гомеостазом. Именно он включает механизмы, связанные с протеканием биологических ритмов, как то компенсаторные реакции, саморегуляция физиологических функций, а также механизмы взаимодействия нервных, гуморальных и других регуляторных процессов [2, 30, 35]. Нормальное состояние органов, их структура и функциональная целостность зависят от постоянства химического состава, биологических свойств их внутренней среды [35]. Состояние гомеостаза не есть состояние стационарности. Ведь физиологические системы непрерывно меняют уровень функционирования [2], поскольку реакции гомеостаза инициируются чрезвычайными воздействиями внешнего и внутреннего порядка [37]. Поэтому составной частью конституции человека, несомненно, является тип реагирования приспособительных механизмов [36-38].

Пищеварительная система, имеющая непосредственный контакт с внешней средой, также является составной частью единой гомеостатической системы организма. В гастроинтестинальном тракте регуляторные механизмы протекают в основном двумя путями и их сочетаниями: нервным и гуморальным. Для нормального регулирования работы органов, даже в условиях патологии, последние должны подвергаться постоянным неспецифическим изменениям.

Важную роль в развитии воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка играет длительное воздействие на нее дуоденального содержимого, в составе которого выделяют желчные кислоты, их соли, лизолецитины, панкреатические ферменты. Они вызывают повреждения слизистой оболочки желудка и поддерживают воспалительную реакцию. Нарушение регенерации слизистой оболочки и появление дистрофических, эрозивно-язвенных изменений происходит на фоне истощения компенсаторных механизмов [10, 19]. Психогенные и неврогенные факторы оказывают отрицательное влияние на моторную, эвакуаторную, секреторную функции, нарушают слизисто-бикарбонатный барьер гастродуоденальной зоны, изменяют желудочно-кишечный кровоток [18, 40]. Являясь центральной осью психовегетативной организации, вегетативная нервная система воспринимает напряжение всех жизненных процессов и в связи с этим подвергается постоянным перегрузкам [27, 41].

При изучении роли эмоционального стресса в развитии психосоматической патологии выделяют два вида его воздействия: триггерное (роль пускового механизма) и модулирующее (влияние на течение заболевания). Другими словами, эмоциональные нарушения предшествуют заболеванию, сопутствуют ему и часто сохраняются после ликвидации клинических проявлений его обострения, то есть являются более стойкими, чем клиническая и морфологическая динамика процесса. Сохраняясь, они создают предпосылки для развития повторных обострений заболевания. Следует отметить, что трем основным соматотипам соответствуют 3 варианта психической конституции человека, которые определяют тип реагирования на болезнь: 1) эндоморфу (гиперстеннику) соответствует расслабленность в осанке и движениях, замедленные реакции, социализация

пищевой потребности, социофилия; 2) мезоморфу (нормостенику) соответствует уверенность в осанке и движениях, любовь к физическим нагрузкам и приключениям, энергичность, потребность в движениях; 3) эктоморфу (астенику) соответствует сдержанность манер и движений, чрезмерная физиологическая активность, тревожность, склонность к умственному напряжению, скрытность чувств, эмоциональная сдержанность.

### Заключение

Таким образом, конституциональный фактор в развитие любого заболевания, в том числе и хронического гастродуоденита, является важной и неотъемлемой частью. Исследование данной зависимости особенностей течения хронического гастродуоденита у детей от типа конституции представляется нам перспективным для дальнейшего изучения. Также это необходимо учитывать и клиницисту в рамках индивидуального персонализированного подхода к больному.

### Литература (references)

1. Алексеева Т.И. Антропология в медицине: Сборник статей. – Москва: МГУ, 1989. – 243 с. [Alekseeva T.I. *Antropologiya v medicime: Sbornik statej*. Anthropology in medicine: Collection of articles. – Moscow: Moscow State University, 1989. – 243 p. (in Russian)]
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – Москва: Наука – 1975. – 447 с. [Anokhin P.K. *Ocherki po fiziologii funkcional'nyh sistem*. Sketches on physiology of systems of functions. – Moscow: Science – 1975. – 447 p. (in Russian)]
3. Баранов А.А. Болезни органов пищеварения у детей. – Горький: Медицина, 1981. – 160 с. [Baranov A.A. *Bolezni organov pishchevareniya u detej*. Diseases of digestive organs at children. – Gorky: Medicine, 1981. – 160 p. (in Russian)]
4. Богданов Ю.М. Значение *Helicobacter pylori* в детской гастроэнтерологической практике // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1977. – Т.7, №2. – С. 10-16. [Bogdanov Yu.M. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloprologii*. Russian magazine of gastroenterologies, hepatohepatologies, coloproctologies. – 1977. – V.7, N2. – P. 10-16. (in Russian)]
5. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. – Москва: Наркомздрав РСФСР, 1929. – 174 с. [Bogomolec A.A. *Vvedenie v uchenie o konstituciyah i diatezah*. Introduction to the doctrine about constitutions and diathesis. – Moscow: Narkomzdrav RSFSR, 1929. – 174 p. (in Russian)]
6. Горбунов Н.С., Цуканов В.В., Токарев А.В. и др. Конституциональные особенности взаимодействия *Helicobacter pylori* и организма человека // Сибирское медицинское обозрение. – 2002. – №4. – С. 21-26. [Gorbunov N.S., Tsukanov V.V., Tokarev A.V. i dr. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. Siberian medical review. – 2002. – N4. – P. 21-26. (in Russian)]
7. Григорович О.А. Желудочная секреция у людей разных типов телосложения в условиях ее стимулирования и ингибирования // Физиология человека. – 1998. – Т.24, №2. – С. 117-121. [Grigorovich O.A. *Fiziologiya cheloveka*. Human physiology. – 1998. – V.24, N2. – P. 117-121. (in Russian)]
8. Григорович О.А. Панкреатическая секреция у людей разных типов телосложения // Медико-биологический вестник имени Я.Д. Витебского. – 1996. – №1. – С. 25. [Grigorovich O.A. *Mediko-biologicheskij vestnik imeni YA.D. Vitebskogo*. The Medicobiological messenger of Vitebsky. – 1996. – N1. – P. 25. (in Russian)]
9. Григорьев П.Я. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Вестник Академии медицинских наук СССР. – 1990. – №3. – С. 60-64. [Grigoriev P.Ya. *Vestnik Akademii medicinskih nauk SSSR*. Messenger of the USSR Academy of Medical Sciences. – 1990. – N3. – P. 60-64. (in Russian)]
10. Гриневич В.Б. Клинико-биологические закономерности системы прогнозирования язвенной болезни: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Ленинград, 1994. – 42 с. [Grinevich V.B. *Kliniko-biologicheskie zakonomernosti sistemy prognozirovaniya yazvennoj bolezni (doctoral dis.)*. Clinically and biologically regularities of system of prediction of a peptic ulcer (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Leningrad, 1994. – 42 p. (in Russian)]
11. Запруднов А.М. Гастродуоденит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 1985. – 486 с. [Zaprudnov A.M. *Gastroduodenit u detej (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie) (doctoral dis.)*. Gastroduodenitis at children (a pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment) (Doctoral Thesis). – Moscow, 1985. – 486 p. (in Russian)]
12. Ивашкин В.Т. Инфекция *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. – 1996. – №3. – С. 149-150. [Ivashkin V.T. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical magazine. – 1996. – N3. – P. 149-150. (in Russian)]

13. Калинин А.В. Хронический гастрит. В книге: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – Москва: Миклош, 2007. – С. 59-92. [Kalinin A.V. *Hronicheskiy gastrit. V knige: Gastroehnterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie*. Chronic gastritis. In the book: Gastroenterology and hepatology: diagnostics and treatment. – Moscow: Miklosh, 2007. – P. 59-92. (in Russian)]
14. Клак Н.Н., Горбунов Н.С., Самотесов П.А. и др. К вопросу учения о конституции человека // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – №16 (111). – С. 33-39. [Klak N.N., Gorbunov N.S., Samotesov P.A. i dr. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Scientific sheets of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmaceutics. – 2011. – N16 (111). – P. 33-39. (in Russian)]
15. Клиорин А.И. Педиатрическая наука практике. – Москва: Медицина, 1981. – С. 12-19. [Kliorin A.I. *Pediatricheskaya nauka praktike*. Pediatric science to practice. – Moscow: Medicine, 1981. – P. 12-19. (in Russian)]
16. Ковешников В.Г. Медицинская антропология. – Киев: Здоровья, 1992. – 200 с. [Koveshnikov V.G. *Medicinskaya antropologiya*. Medical anthropology. – Kiev: Health, 1992. – 200 p. (in Russian)]
17. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С. 15-21. [Kononov A.V. *Rossijskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloprologii*. Russian magazine of gastroenterologies, hepatologies, coloproctologies. – 1999. – N2. – P. 15-21. (in Russian)]
18. Кузьмичев Ю.Г., Ипатов Ю.П. Вегетативные дисфункции у детей. Пособие для студентов, врачей. – Нижний Новгород, 1998. – 100 с. [Kuzmichev Yu.G., Ipatov Yu.P. *Vegetativnye disfunkcii u detej. Posobie dlya studentov, vrachej*. Vegetative dysfunctions at children. The Grant for students, doctors. – Nizhny Novgorod, 1998. – 100 p. (in Russian)]
19. Мазурин А.В. и др. Особенности геликобактер-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и современные подходы к ее лечению // Педиатрия. – 1996. – №2. – С. 42-45. [Mazurin A.V. i dr. *Pediatrija*. Pediatrics. – 1996. – N2. – P. 42-45. (in Russian)]
20. Мазурин А.В. Современные представления о патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. – 1997. – №1. – С. 5-7. [Mazurin A.V. *Pediatrija*. Pediatrics. – 1997. – N1. – P. 5-7. (in Russian)]
21. Мартиросов Э.Г. Взаимообусловленность психических и соматических особенностей человека // Актуальные проблемы морфологии: сборник научных трудов / Под ред. Э.Г. Мартиросова. – Красноярск, 2008. – Вып.7. – С. 69-79. [Martirosov E.G. *Aktual'nye problemy morfologii: sbornik nauchnyh trudov / Pod red. E.G. Martirosova*. Current problems of morphology: collection of scientific works / Ed. E.G. Martirosov. – Krasnoyarsk, 2008. – Iss.7. – P. 69-79. (in Russian)]
22. Никитюк Б.А. Соотношение общего, частного и регионального в учении о конституции человека // Новости спортивной и медицинской антропологии. – 1990. – Вып.2. – С. 14-39. [Nikityuk B.A. *Novosti sportivnoj i medicinskoj antropologii*. News of sports and medical anthropology. – 1990. – Iss.2. – P. 14-39. (in Russian)]
23. Николаев В.Г. Методы изучения изменчивости морфофункционального статуса человека в отечественной биомедицинской антропологии // Актуальные проблемы морфологии: сборник научных трудов / Под ред. В.Г. Николаева. – Красноярск, 2008. – Вып.7. – С. 89-93. [Nikolaev V.G. *Aktual'nye problemy morfologii: sbornik nauchnyh trudov / Pod red. V.G. Nikolaeva*. Current problems of morphology: collection of scientific works / Ed. V.G. Nikolaev. – Krasnoyarsk, 2008. – Iss.7. – P. 89-93. (in Russian)]
24. Павловская В.С. Фенотипические особенности физического развития детей и его связь с другими показателями здоровья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1990. – 21 с. [Pavlovskaya V.S. *Fenotipicheskie osobennosti fizicheskogo razvitiya detej i ego svyaz' s drugimi pokazatelyami zdorov'ya (kand. dis.)*. Phenotypical features of physical development of children and its communication with other indexes of health (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Alma-Ata, 1990. – 21 p. (in Russian)]
25. Панасюк Т.В. Конституция и здоровье человека / Под ред. Т.В. Панасюк. – Ленинград, 1991. – 50 с. [Panasyuk T.V. *Konstituciya i zdorov'e cheloveka / Pod red. T.V. Panasyuk*. Constitution and health of the person. Leningrad, 1991. – 50 p. (in Russian)]
26. Попов В.А. Конституция и здоровье человека / Под ред. В.А. Попова. – Ленинград, 1987. – 82 с. [Popov V.A. *Konstituciya i zdorov'e cheloveka / Pod red. V.A. Popova*. Constitution and health of the person. Leningrad, 1987. – 82 p. (in Russian)]
27. Преображенский В.Н., Климанов Н.П., Бажанов В.Л. и др. Роль гипофизарно-гонадной системы в формировании длительно незаживающих язв двенадцатиперстной кишки. // Терапевтический архив. – 1991. – Т.63, №10. – С. 537-539. [Preobrazhenskiy V.N., Klimanov N.P., Bazhanov V.L. i dr. *Terapevticheskiy arhiv*. Therapeutic archive. – 1991. – V.63, N10. – P. 537-539. (in Russian)]
28. Рысс Е.С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение) // Терапевтический архив. – 1999. – №2. – С. 7-13. [Ryss E.S. *Terapevticheskiy arhiv*. Therapeutic archive. – 1999. – N2. – P. 7-13. (in Russian)]

29. Самсыгина Г.А. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: актуальные проблемы терапии // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т.5, №19. – С. 1252-1262. [Samsygina G.A. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical magazine. – 1997. – V.5, N19. – P. 1252-1262. (in Russian)]
30. Сапожников В.Г. Современные методы диагностики и лечения гастродуоденальной патологии у детей / Под ред. В.Г. Сапожникова. – Архангельск: Правда Севера, 1997. – 263 с. [Sapozhnikov V.G. *Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya gastroduodenal'noj patologii u detej / Pod red. V.G. Sapozhnikova*. The modern methods of diagnostics and treatment of gastroduodenal pathology at children. – Arkhangelsk: Truth of the North, 1997. – 263 p. (in Russian)]
31. Сапожников В.Г. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактера в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта // Педиатрия. – 1997. – №1. – С. 67-72. [Sapozhnikov V.G. *Pediatrija*. Pediatrics. – 1997. – N1. – P. 67-72. (in Russian)]
32. Сапожников В.Г. Пилорический хеликобактериоз у детей / Под ред. В.Г. Сапожникова, Н.А. Куклиной. – Тула: Автограф, 2002. – 59 с. [Sapozhnikov V.G.. *Piloricheskij helikobakterioz u detej / Pod red. V.G. Sapozhnikova, N.A. Kuklinoj*. Piloricus helicobacteriosis at children. – Tula: Autograph, 2002. – 59 p. (in Russian)]
33. Саторов С. Helicobacter pylori и хеликобактериоз: монография / Под ред. С. Саторова. – Новосибирск: Издательство ЦРНС, 2015. – 96 с. [Satorov S. *Helicobacter pylori i helikobakterioz: monografiya / Pod red. S. Satorova*. Helicobacter pylori and helicobacteriosis: monograph. – Novosibirsk: Center's of Development of Scientific Cooperation publishing house, 2015. – 96 p. (in Russian)]
34. Сергеев Ю.С. Конституция человека, конституциональные типы, аномалии конституции и диатезы у детей // Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 67-71. [Sergeyev Yu.S. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2005. – N5. – P. 67-71. (in Russian)]
35. Ситникова Е.П. Кислотозависимые состояния у детей, особенности течения и нейрогуморальной регуляции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2005. – 35 с. [Sitnikova E. P., *Kislotozavisimye zabolevaniya u detej: osobennosti techeniya i nejrogumoral'noj regulyacii (doctoral dis.)*. Acid-associated diseases at children: features of a current and neurohumoral regulation (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2005. – 35 p. (in Russian)]
36. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса / Под ред. К.В. Судакова. – Москва: Медицина, 1981. – 230 с. [Sudakov K.V. *Sistemnye mekhanizmy ehmocional'nogo stressa / Pod red. K.V. Sudakova*. Systemic mechanisms of an emotional stress. – Moscow: Medicine, 1981. – 230 p. (in Russian)]
37. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции. Элементы современного функционализма. – Ленинград: Наука, 1985. – 543 с. [Ugolev A.M. *Evolyuciya pishchevareniya i principy ehvolycii funkcii. Elementy sovremennogo funkcionalizma*. Evolution of digestion and principles of evolution of function. Elements of the modern functionalism. – Leningrad: Science, 1985. – 543 p. (in Russian)]
38. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб: Специальная литература, 1995. – 284 с. [Frolkis A.V. *Zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta i nasledstvennost'*. Diseases of digestive tract and heredity. – St.-Petersburg: Special Literature, 1995. – 284 p. (in Russian)]
39. Шорова Т.В. Конституция человека и хронические заболевания внутренних органов. В книге Антропология медицине. – Москва: Издательство Московского университета, 1989. – С. 109-125. [Shorova T.V. *Konstituciya cheloveka i hronicheskie zabolevaniya vnutrennih organov. V knige Antropologiya medicine*. Constitution of the person and chronic diseases of internals. In the book Anthropology to medicine. – Moscow: Publishing house of Moscow University, 1989. – P. 109-125. (in Russian)]
40. Anderson E.J., Dianant B. The effect of adenosine-5-teiphosphate on structure and amine content of eat peritoneal mast cells // *Experimental Cell Research*. – 1974. – V.2. – N1. – P. 61
41. Fandrirs L., Johnson C. Vagal and sympathetic control of gastric and duodenal bicarbonate secretion // *Journal of Internal Medicine*. Supplement. – 1990. – V.732. – P. 103-107.
42. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2010. – N7(11). – P. 629-641.
43. Zablodski A., Sapozhnikov V., Sapozhnikov A. Endoscopic and Ultrasonic Diagnosis of Surgical Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract in Newlorns and Infants Surgery Child // *Intern*. – 1994. – N2. – P. 252-255.

### Информация об авторах

Балко Ольга Александровна – аспирант кафедры педиатрии Медицинского института ФБГОУ «Тульский государственный университет». E-mail: Helga010616@yandex.ru

Сапожников Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФБГОУ «Тульский государственный университет». E-mail: vladim1409@yandex.ru

УДК 316.624-02

## ДЕВИАНТНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ): ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ

© Власенко В.И.<sup>1</sup>, Переверзев В.А.<sup>1</sup>, Разводовский Ю.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

### Резюме

**Цель.** Предложить новую классификацию девиантных форм деятельности здорового взрослого человека на основании этиологии и патогенеза данного явления.

**Методика.** Анализ научных данных о девиантных формах поведения (деятельности) из литературных источников, результаты собственных наблюдений и исследований по данным направлениям с выявлением дефиниций, этиологических и патогенетических факторов, а также имеющихся классификаций, возможностях диагностики и коррекции девиантной активности человека.

**Результаты.** На основе анализа литературных данных, результатов собственных наблюдений и исследований предлагается все виды активности здорового взрослого человека именовать как «деятельность», для которой характерны сознание, целеполагание, общественно полезные плоды и ответственность. К числу полезных плодов деятельности человека относится воспитание, образование, самовоспитание и самосовершенствование. Дефекты воспитания и образования являются этиологическими факторами девиантных форм деятельности. В качестве патогенетических факторов выступают внутриличностные конфликты, неспособность совладания с ними, фрустрация, депривация, агрессия.

**Заключение.** Разработана и предлагается к рассмотрению новая классификация девиантных форм деятельности взрослого здорового человека, основанная на классификационном факторе «агрессия», который имеет направленность (адрес), силу и специфичность. По направленности агрессии девиации разделены на аутодеструктивные (саморазрушающие) и гетеродеструктивные (делинквентные). В свою очередь аутодеструктивные девиации представлены аддиктивными (химическими, нехимическими) и суицидальными (идеациями, действиями) формами, гетеродеструктивные – всеми возможными конфликтами (личность-личность, личность-группа, личность-закон).

**Ключевые слова:** поведение, деятельность, девиации, внутриличностный конфликт, агрессия

## DEVIANT BEHAVIOR (ACTIVITY): ETIOPATHOGENIC ASPECTS, CLASSIFICATION

Vlasenko V.I.<sup>1</sup>, Pereverzev V.A.<sup>1</sup>, Razvodovsky Y.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskovo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

### Abstract

**Objective.** To suggest a new classification of deviant activity of healthy adults on the basis of etiology and pathogenesis of this phenomenon.

**Methods.** Analysis of scientific data about deviant behavior (activity) from the literature, the results of our own observations and researches on this subject with the revealing of definitions, etiological and pathogenic factors, as well as existing classifications, possibilities of diagnostics and correction of deviant activity were carried out.

**Results.** On the basis of analysis of the literature data, the results of our own observations and researches it is proposed to define all kind of activity of healthy adults as “activity”, which is characterized by consciousness, results framework, socially useful outcomes and responsibility. Upbringing, education, self-development and self-improvement belong to the useful outcomes of human’s activity. The defects in upbringing and education constitute the etiological factors of deviant activity. Interpersonal conflicts, inability to cope with them, frustration, deprivation and aggression acts as the pathogenic factors.

**Conclusion.** A new classification of deviant activity of healthy adults, based on the factor of “aggression”, which has a direction (address), strength and specificity was developed. According to the direction of aggression, the deviations are divided into autodestructive and heterodestructive (delinquent). In its turn, autodestructive deviations are divided into addictive (chemical and nonchemical), and suicidal (ideations and acts) forms, while heterodestructive deviations are presented by all possible conflicts (personality-personality, personality-group, personality-group).

*Keywords:* behavior, activity, deviation, interpersonal conflict, aggression

## Введение

Проблема девиантного поведения (ДП) относится к числу наиболее актуальных для современного общества. Особую актуальность она представляет для сфер деятельности с повышенным риском (транспорт, энергетика, вооруженные силы и др.). Так, в структуре психических нарушений у военнослужащих США данные расстройства располагаются на ведущих позициях и занимают 3-е место по числу госпитализаций (11,1% от всех случаев) и количеству амбулаторных посещений (16,9%). Близкие показатели характерны и для армии Великобритании, где совокупная доля ДП превышает четверть от всех случаев психических расстройств. Отдельно указывается на высокую распространенность этих нарушений в период ведения боевых действий, где ДП отмечаются почти у четверти личного состава, составляя в структуре психической патологии от 20 до 30%. Об актуальности данной проблемы свидетельствует и наличие в боевых условиях тяжелых форм наркотизации, зачастую приводящих к летальным исходам [7, 29].

Признаки ДП выявлены у 14,3% обследованных военнослужащих вооруженных сил (ВС) РФ по призыву [13], что соответствует мировым тенденциям и свидетельствует о низкой эффективности традиционных отборочных (барьерных) мероприятий. Кроме того, авторы [9, 13] отмечают, что современные условия военной службы определяют дополнительные требования к состоянию психического здоровья военнослужащих, поскольку как в повседневной деятельности, так и, особенно, в боевой обстановке ДП проявляется значительно ярче, существенно снижая боеспособность подразделения и оказывая негативное влияние на морально-психологический климат в воинском коллективе.

В ВС Республики Беларусь острота проблемы несколько меньше, но противодействие злоупотреблению алкоголем, употреблению наркотических и психотропных веществ, профилактика неуставных взаимоотношений и суицидов является одной из приоритетных задач в деле сохранения и укрепления здоровья военнослужащих, повышения безопасности военной службы, боеспособности и боеготовности войск. Главная сложность проблемы ДП заключается в том, что она стоит на стыке многих наук: социологии, психиатрии, психологии, педагогики, философии, права, каждая из которых имеет свои методологические подходы к ее изучению, свою терминологию, свое понимание механизмов возникновения ДП. При этом отсутствие четкого разграничения понятий, касающихся нарушения поведения, терминологическая путаница, различные взгляды на формы ДП затрудняют создание такой систематизации [12].

При этом даже в рамках психиатрии всякий раз встает вопрос: являются ли отклонения в поведении признаком психического заболевания или это психологическая особенность переходного возраста, дефект воспитания практически здорового подростка. Ответить на этот вопрос однозначно бывает очень трудно, а подчас невозможно [12]. Свидетельством тому является следующий пример. В ВС РФ в ходе осенней призывной кампании 2016 г. по результатам медицинского освидетельствования было выявлено и направлено на повторное освидетельствование 0,96% призывников в связи со склонностью к ДП. У половины из них (54%) были установлены различной выраженности психические расстройства (расстройства личности). В абсолютном исчислении ДП, ассоциированное с психическими расстройствами, было выявлено почти у 3 тыс. призывников [13].

Высокая актуальность и сложность проблемы, а также появление терминов в руководящих документах требуют систематизации, разработки понятийного аппарата, определений и классификаций, основанных на этиологических и патогенетических механизмах возникновения данного явления. Вместе с тем данная методология в настоящее время находится лишь на начальном этапе становления [13].

Цель представленного обзора литературы – предложить новую классификацию девиантных форм деятельности здорового взрослого человека на основании этиологии и патогенеза данного явления.

### К вопросу о терминологии

Прежде всего, необходимо определиться с существующей терминологией и определениями (дефинициями). В народе существует выражение «непутевый человек», которое применяется к людям, не имеющим собственного «пути», т.е. цели в жизни и способов ее достижения. Еще в 19 веке подобные явления А.А. Ухтомский называл «духовным блудилищем» [28]. В зарубежной литературе встречается термин «border line sindrom» («пограничный синдром»), который весьма близок к отечественному «пограничному расстройству» [1]. В современной научной литературе и в руководящих документах наиболее часто применяются термины «девиантное поведение» (от лат. *deviatio* – отклонение) и «акцентуации характера» [14]. Реже употребляются термины «нарушения поведения», «дисморсии» (от лат. *dis* – нарушение, *mores* – поведение), «дисфункциональное», «саморазрушающее» [24], «дизадаптационное», «аддиктивное» (от лат. *addictio* – сказать, отдать приказ), «аномальное», «делинквентное» (от лат. *delinquo* – совершить проступок, провиниться), «незаконное», «противоправное» поведение и др. При этом одни авторы не усматривают в приведенных понятиях большой разницы (рассматривают как синонимы), другие же вкладывают в них различные смыслы.

Данные термины отсутствуют в существующих классификациях расстройств и болезней (например, в МКБ-10 [17]). Следовательно, рассматриваемые явления не являются патологическими или находятся на грани нормы и патологии, не могут входить в компетенции медицины, требуют особого междисциплинарного подхода. Однако, один из создателей МКБ-10 Н. Сарториус [25] подчеркивает, что при создании данной классификации авторы применили многоосевую версию, позволяющую одновременно оценивать различные аспекты заболевания: генетику, факторы окружающей среды, социальное окружение и социальные факторы, уровень интеллекта, трудоспособность и др. При этом авторы избежали упоминания социальных функций как диагностического индикатора в связи с тем, что нормальные социальные функции настолько разнятся в различных социокультурных сообществах, что их использование в международной классификации может привести к разногласиям и непониманию. В качестве компенсации автор предлагает «выстраивать мосты», обеспечивающие сотрудничество с иными научными дисциплинами (антропология, социология и др.), что может обеспечить их взаимное понимание и взаимодействие, а также дать возможность учитывать местные (национальные) особенности традиций, культуры, религии и законодательства.

Очевидно, что МКБ-10 не возражает и даже поощряет появление иных точек зрения и положений, свойственных национальным традициям и культурам. Одним из таких вариантов и явилось «девиантное поведение». Однако, это не исключает необходимости научного обоснования термина и его определения, признаков (симптомокомплексов) и систематизации (классификации). По меткому выражению одного из основоположников учения о ДП В.Т. Кондрашенко «Многочисленность терминов, используемых для обозначения одного и того же понятия, уже само по себе свидетельствует о неоднозначно четком понимании сущности этих своеобразных личностных реакций, стоящих на грани нормы и патологии» [12].

По мнению В.Т. Кондрашенко [12] все формы нарушения поведения (дисморсии) следует разделять на: моресопатии – нарушения поведения при психических заболеваниях (непсихотические и психотические формы) и ДП характерное только для психически здоровых людей. При этом ДП сохраняет свою интимную связь с личностью и ее непатологическими отклонениями. К числу последних можно отнести психологические особенности пубертатного возраста, возрастные непатологические ситуационно-личностные реакции, особенности характера и социально-педагогическую запущенность. Характерной особенностью данных нарушений является их динамизм: они могут быть преходящими (периодическими, ситуационно обусловленными), при благоприятных условиях они могут быть обратимыми (редуцироваться, нивелироваться), при неблагоприятных – могут дать прогрессивное развитие, стать стереотипом поведения и свойством личности, могут «заостряться» (обостряться), а также трансформироваться в психопатологию.

Одно из немногочисленных определений гласит: «Девиантное поведение – понятие социально-психологическое, так как обозначает отклонение от принятых в данном конкретно-историческом обществе норм межличностных взаимоотношений: действий, поступков и высказываний, совершаемых в рамках психического здоровья. Другими словами, это нарушения поведения, не обусловленные нервно-психическими заболеваниями. ... они представляют собой, прежде всего, расстройства сложной функции человека, связанной с его деятельностью» [12]. В этом исчерпывающем определении мы не находим ответа на ряд методологических вопросов. Во-первых, к какой категории населения относить лиц с признаками ДП, и кто ими должен заниматься? Во-вторых, что такое «принятые в данном конкретно-историческом обществе нормы» и стоит ли на них ориентировать современную молодежь? В-третьих, о каких сферах активности

человека идет речь: о поведении, о деятельности или, как звучит у автора, «о поведении, связанном с деятельностью»?

Из приведенных характеристик и определения следует, что ДП – это проблема междисциплинарная, а работа с данными лицами должна проводиться, в том числе, в рамках медицины для повышения качества жизни населения и профилактики психических заболеваний (своевременное выявление и коррекция). Отнести лиц с ДП к категории «здоровы» нельзя, так как они имеют отклонения. Отнести их к категории «больные» также нельзя, так как существующие отклонения являются непатологическими. Оказывается, мы не готовы к работе с данной категорией населения по следующим причинам.

В научной литературе по настоящее время ведется дискуссия по поводу содержания и границ таких понятий как «здоровье» (в том числе «психическое здоровье») и «болезнь». Ни одно из существующих определений нас не устраивает. Еще менее разработанной сферой являются переходные (пограничные, третьи) состояния от здоровья к болезни. Она является весьма актуальной проблемой, так как количество людей в «третьем состоянии» даже в экономически развитых странах составляет 50-80% от общей численности населения [16]. Таким образом, мы по настоящее время не имеем окончательных определений здоровья, болезни и, тем более, «третьих состояний» тогда как согласно законов формальной логики, прежде чем что-то изменять (профилактировать, корректировать, лечить) необходимо ответить на вопрос «что это такое?».

Данное философское и методологическое заблуждение появились не случайно. Являясь нонсенсом, оно вполне себя оправдывало до 70-х годов прошлого столетия, когда в человеческой популяции преобладали болезни инфекционной природы. В науке о здоровье человека это привело к существенному крену в сторону изучения микробиологии, иммунной системы человека и оценке здоровья, как индивидуума, так и популяции, по косвенным показателям здоровья - показателям заболеваемости (частота, распространенность, удельный вес, структура и т.д.) и смертности. Изучению прямых показателей здоровья, характеризующих функциональные и адаптационные возможности организма, уделялось незаслуженно малое внимание. Хотя данная ситуация и являет собой научный нонсенс, но в период доминирования инфекционной патологии это, в какой-то мере, было оправдано. Массовые эпидемии и пандемии уносили жизни сотен тысяч людей. Успехи медицины по созданию целого ряда профилактических мер и вакцин изменили ситуацию и приоритеты медицинской науки. По мере улучшения качества жизни, санитарно-гигиенические и противоэпидемические мероприятия становятся привычными элементами культуры и быта населения. Это вовсе не означает, что актуальность инфекций снижается. Сегодня эпидемиологи, не ослабляя борьбы с инфекционными болезнями, должны интенсивно включаться в борьбу с неинфекционными заболеваниями, а также в изучение прямых показателей здоровья населения [26].

С позиций гигиенической оценки здоровья к прямым компонентам здоровья относятся морфофункциональный, иммунный и нервно-психический статусы человека. Показатель заболеваемости (морбидности) относится к косвенным показателям здоровья популяции [18]. Морфофункциональный и иммунный статусы мы умеем исследовать и реально изучаем. Нервно-психический статус мы плохо знаем, не изучаем и не желаем изучать. Тогда как, по мнению А.Н. Кокосова [11] механизмы саногенеза функционируют на соматическом, психическом и высшем уровне сознания (духовный уровень). На соматическом уровне – это автоматические механизмы самоорганизации и саморегуляции биосистемы. Для психического уровня характерна возможность самосознания и активного управления своим здоровьем. Интегрирующим элементом, определяющим состояние всей системы, является духовный уровень, где заложены цели и смысл жизни конкретного человека. Именно психический и духовный уровни являются слабым звеном и наиболее актуальной проблемой современной медицины. Отклонения (девиации) именно в этих сферах порождают «третьи состояния», предпатологические, допатологические формы расстройств и пр., чему у нас по настоящее время нет приемлемого определения. Одним из путей решения проблемы является выявление маркеров предпатологических состояний на индивидуальном и популяционном уровне, создание экспертных диагностических систем [26].

Следуя рекомендациям авторов МКБ-10 и приведенному определению ДП, мы имеем право отнести рассматриваемое явление к предпатологическим (предболезненным) состояниям человека, связанным с отклонениями в психической и духовной сферах, но не достигающим патологических форм. Для подтверждения данного тезиса необходимо детально рассмотреть этиологию, патогенез и симптомокомплексы, характерные для ДП.

#### **Этиология девиантного поведения**

Рассматривая этиологические факторы ДП, следует признать существование двух основных направлений. Сторонники одного из них считают ДП явлением биологическим, сторонники второго – социальным.



Родоначальником биологического направления является итальянский психиатр Чезаре Ломброзо (1835-1909), который в своих работах утверждал, что преступление – явление столь же естественное, как рождение, болезнь или смерть, и что существуют «врожденные» преступники, которые отличаются от обычных людей антропологическими, физиологическими и психологическими признаками. На основании этого автор утверждал, что основными направлениями предупреждения преступности должны стать пожизненная изоляция, лечение или прямое физическое уничтожение «врожденных преступников». Не случайно его ученик и последователь Э. Ферри стал автором итальянского фашистского уголовного кодекса. Современные сторонники этого направления, формально отмежевываясь от крайней позиции Ч. Ломброзо, тем не менее, ведущими факторами, формирующими личность преступника, считают биологические [12].

Принципиальная точка зрения большинства отечественных ученых заключается в том, что они рассматривают ДП как социальное явление, которое не может быть объяснено с биологических позиций. Однако понимание преступности как социального явления не исключает необходимости исследований соотношения социального и биологического в человеке. Биологическое в человеке, безусловно, имеет огромное значение в его жизнедеятельности. Несомненно, также и то, что биологически все люди неодинаковы, они имеют различную наследственность, внешность, пол, возраст, функции внутренних органов, особенности нейродинамических процессов, здоровье и болезни, обладают различными способностями, темпераментом, характером, по-разному воспринимают одни и те же общественные нормы и меры воспитательного воздействия. Однако это свидетельствует лишь о различных биологических возможностях людей. Что же касается личности с ее мировоззрением, мотивами поведения, то она формируется, прежде всего, под воздействием социальных факторов [12].

Генетическое разнообразие создает уникальность, неповторимость биологической индивидуальности каждого из людей. Однако эта биологическая уникальность и обусловленные ею динамические процессы в нервной системе неспецифичны в том смысле, что они в равной мере могут быть присущи как человеку, совершившему высоконравственный поступок, так и преступнику [12]. Биологические особенности неспецифичны и сами по себе не порождают преступности, но влияют на динамику поведения человека, являясь условием, морфологической и психофизиологической базой восприятия человеком социальной природы [8]. Человек не рождается с заранее заданными социально-положительными или социально-отрицательными свойствами. Его личность формируется в процессе взаимодействия с окружающими людьми, объединенными в определенные социальные группы [12].

Среди социальных факторов в первую очередь следует отметить малые социальные группы (семья, группа сверстников), школу, производственный коллектив и в более широком плане нацию, класс и общество в целом, осуществляющие политическое, идеологическое, культурно-воспитательное и иное воздействие. Прослеживается прямая зависимость между антиобщественным образом жизни семьи и формированием мотивов ДП у воспитывающихся в ней подростков [12]. Данный феномен срабатывает в том случае, когда авторитетные для ребенка антисоциальные родители являются примером для подражания. Не менее сложная ситуация складывается в том случае, когда законопослушные родители в силу различных причин утрачивают авторитет в глазах подростка и тогда он идет по пути поиска иных авторитетов (неформальных групп, социальных сетей и т.п.).

Наибольшей мотивообразующей силой ДП обладают неформальные группы сверстников с асоциальными тенденциями. Влияние группы особенно значимо, если субъект дорожит принадлежностью к ней и образ жизни группы не противоречит внутренним позициям личности, ее наиболее актуальным, ведущим мотивам. Иначе говоря, асоциальная группа лишь в том случае «находит» субъекта, если сам субъект «ищет» такую группу. Для подросткового возраста характерен феномен «заражения», в основе которого лежат обычное любопытство, конформность, внушение. Однако внушение с особой силой действует лишь на лиц, не обладающих развитой способностью к самостоятельному логическому мышлению, не имеющих твердых жизненных принципов и убеждений. Таким образом, антиобщественные поступки подростков носят чаще всего не «случайный» характер, а являются при всей их внезапности, импульсивности и эмоциональной охваченности логическим развитием всей предшествующей жизни [12].

В результате формируется совершенно конкретный психологический портрет (симптомокомплекс) склонной к ДП личности: мотивационная сфера сдвинута от общественного к личностному, от социального к индивидуальному, от объективного к субъективному, от культурного к естественному (витальному), от духовного к материальному, от внешнего к внутреннему, от должному к желаемому, от устойчивого к ситуативному, от перспективного к сиюминутному, от рационального к эмоциональному [15]. Кроме того, к клиническим проявлениям ДП относятся

такие особенности как преимущественно конкретно-образное мышление, слабое предвидение своего поведения и недостаточная способность регулировать его в экстремальных условиях, эмоциональная неустойчивость и др. [12]. Они отличаются напряженностью способов психической защиты (достоверно более высокие показатели регрессии, проекции и замещения) [3], преобладанием неконструктивных копинг-стратегий, а также повышенной враждебностью [13].

Признание социальной природы ДП означает возможность борьбы с ними посредством общественных же мер воздействия. Однако такой подход к проблеме не означает полного игнорирования влияния биологических факторов на формирование личности и поведение [12]. Изучая особенности этиологических факторов ДП, следует ответить на вопрос: отклонения от чего, и существует ли «коридор» нормативности? Ответ однозначный: да, такой «коридор» существует. Его формированием занималось все человечество на протяжении всей истории и выразило в виде неписаных и писаных нормативов (обычаев, обрядов, традиций, морали, правил, законов и пр.), соблюдение которых помогает человеку выжить и успешно адаптироваться.

Однако, для соблюдения данной нормативности необходимо, как минимум, знать историю своего народа, его культуру и базовые ценности. «Слепое» исполнение юридических законов без знания их исторических корней оказывается низко мотивированным и мало эффективным. Например, одним из проявлений социального неблагополучия современного общества является нарушение межпоколенных связей, ведущее к потере универсальных норм и ценностей, воплощенных в обычаях и традиции, подрыв авторитета старших, пренебрежение к прошлому, традициям, воспитание «потребителей», разрушение семейных связей [27].

Под воздействием неблагоприятных социальных факторов ухудшаются условия, необходимые для развития духовно-нравственной и ценностно-смысловой сфер личности. Как следствие, происходит деформация картины мира и внутренней картины здоровья представителей молодого поколения, именно тех слоев населения, которые вступают на путь профессионального самоопределения и становления [23].

Даже в рамках строгой науки происходят пересмотры устоявшихся положений, в результате которых грубая патология признается как вариант нормы и даже моды (гомосексуализм, однополые браки и пр.). Из глубин психиатрической науки извлекаются термины, означающие грубую патологию, (например, «брутальность», «мания») и возводятся в ранг достоинства. Как синоним глагола «любить» мы с ироничной легкостью употребляем неологизм непонятого происхождения «трахаться». На официальных государственных телеканалах ведется романтизация и героизация преступного мира с помощью так называемых «шлягеров» («мурки», «гоп-стопы», «владимирские централь», «пуганы» и т.п.). Абсолютное большинство рекламных роликов основываются на низменных примитивных инстинктах и потребностях. Социальные сети занимают откровенным развратом, пропагандой алкоголя, наркотиков и суицидов. Мы все это спокойно воспринимаем как проявления неких свобод и даже не задумываемся над вопросом: какими вырастут наши дети на таких «дрожжах».

Приведенные факты свидетельствуют об изменении (искажении, опошлении) фундаментальных ценностей, языка, системы отношений к себе и окружающему миру, которые в свою очередь являются девиациями (отклонениями) от ранее существующих нормативов на уровне человеческой популяции. Если это становится нормой на популяционном уровне, то стоит ли тратить силы на профилактику и коррекцию девиаций у отдельного человека. В этом случае необходимо остановиться, оглянуться на историю нашего народа, убедиться в том, что все эти явления кому-то выгодны (например, как способы информационной войны [30]) и продолжать работу в направлении, указанном предками, а не «болонской» системой образования.

Здесь возникает большое искушение поставить молодого человека на «железнодорожные рельсы», обеспечить его энергией и указать направление движения. И это будет резким ограничением свободы выбора человека. В реальной жизни, признавая общественную нормативность, мы движемся не по рельсам, а по достаточно широкому «коридору» (диапазону) свобод выбора в рамках нормативного поля и совершаем полезную для себя и общества деятельность. Выход за рамки нормативного поля, нанесение вреда себе и обществу – это и будет ДП. Научить человека что хорошо, а что плохо, что полезно и целесообразно, а что бесполезно и вредно, т.е. научить делать правильный выбор – вот наша задача.

Для реализации этих задач необходимо провести границы между понятиями «поведение» и «деятельность». Проблема заключается в том, что в основе всех существующих научных психологических школ лежала идея о «единичке», «клеточке» психики, исследуя которую можно раскрыть великую тайну Души. В качестве такой «единицы» в разных психологических школах использовались: ощущения (ассоциативная психология), фигура-фон (гештальтпсихология),

реакция (реактология), рефлекс (рефлексология), поведенческий акт (бихевиоризм) и другие. Все они представляют интерес как определенная точка зрения или как исторический этап развития психологии. Однако рассматривают они только частные элементы активности. Гораздо больший интерес представляют отечественные школы психологии, в которых «единицами» являются: предметная деятельность (А.Н. Леонтьев), ориентировочная основа деятельности (П.Я. Гальперин), действие и акт отражения (С.Л. Рубинштейн), деятельность (Р.С. Немов), в которых за основу человеческой активности берется «деятельность» и, благодаря данным направлениям, родилась и развивается теория деятельности.

Согласно теории деятельности видом активности живого организма может быть поведение – это наиболее примитивный уровень, характерный для всего живого в виде инстинктов, импринтинга, безусловных и условных рефлексов. Оно не всегда целенаправлено, не предполагает создания определенного продукта, носит зачастую пассивный характер. Поведение спонтанно («куда поведет»), хаотично [22]. Его содержанием является пассивное приспособление (адаптация) к биологическим условиям. Его усложнение наступает в процессе созревания. Все эти черты может иметь любое животное, человеческий ребенок и психически больной человек. Поэтому поведенческий акт невозможно брать за основу человеческой активности.

В качестве основы активности здорового человека может рассматриваться только акт деятельности. Деятельность – это специфический вид активности человека, направленный на познание и творческое преобразование окружающего мира, включая самого себя и условия своего существования. Она всегда сознательна, предметна, целенаправлена, активна, нацелена на создание некоторого продукта, организована, систематична. Ее нельзя путать с поведением. Такой вид активности характерен только для личности человека, который с помощью психических функций способен не только отражать и усваивать, но и познавать окружающий мир; не только регулировать собственное поведение с целью пассивного приспособления, но и творчески преобразовывать окружающий мир и самого себя. Все формы и способы человеческой деятельности связаны со сложными двигательными умениями и навыками, приобретенными в результате целенаправленного организованного воспитания и обучения [22]. Это означает, что знания, умения и навыки выступают в качестве инструмента деятельности, с помощью которого личность проводит сознательное изучение ситуации, установление причинно-следственных связей явления, диагностику и прогнозирование развития ситуации, принятие адекватного решения, планирование и прогнозирование своих действий и их последствий, создание модели будущего результата (акцептора действия), реализацию плана деятельности, получение планируемого продукта, проверку результатов своих действий и анализ ошибок, самокритичную оценку собственной деятельности. Перечисленные этапы деятельности рассматриваются как ее обязательные элементы, которые позволяют личности совершать поступок с минимальным количеством ошибок. Исключение одного из них ставит под угрозу деятельность, превращает ее в поведение или деятельностный дилетантизм. Именно общественно полезная деятельность в виде поступка (подвига) является смыслом человеческого бытия и источником для познания самого себя во имя изменения в лучшую сторону.

Любые формы воспитания и образования человека невозможны без его непосредственного участия. На начальных этапах этого процесса безусловную ответственность несут родители и учителя. По завершению образования человек-профессионал обязан заниматься самовоспитанием и самообразованием. В этом отношении человек совершает деятельность по самосовершенствованию, по созданию суперакцептора действия – приемлемой «модели» себя самого и плода (результата) – самого себя. Этим подчеркивается не только диапазон свобод выбора, но и степень ответственности за свой выбор и его плоды.

Признавая социальную сущность ДП, соглашаясь с тем фактом, что ДП характерны для психически здоровых людей, следует согласиться и с тем, что у них должно быть сохранным сознание, способности к целеполаганию и моделированию будущего результата. Следовательно, это не поведение, а деятельность! Данную точку зрения разделяют многие современные авторы [4, 21, 22, 31].

Называя человеческую активность «поведением», мы, во-первых, ставим человека в один ряд с животным, а при этом ожидаем и требуем от него человеческих социально приемлемых поступков. Во-вторых, мы лишаем человека ответственности за свои действия (меня «повело», я не знаю, что повело, я не в состоянии отвечать за «него» и за себя). В-третьих, мы лишаем человека возможности активного участия в процессе коррекции своей активности. Тогда как лучшим способом коррекции является не таблетка и даже не врач или психолог, а внутренний ресурс человека.

Таким образом, наиболее правильным является термин «девиантная деятельность» (ДД), который подчеркивает мою принадлежность к человеческому роду, мою ответственность за свои действия

(социальное функционирование) и возможность коррекции моей деятельности с моим активным участием. Остаются открытыми ряд вопросов: какие формы ДД существуют, как их систематизировать (классифицировать), какие классификационные признаки можно взять за основу и какие патогенетические механизмы могут способствовать их развитию?

### **Классификации форм девиантной деятельности**

Из числа существующих немногочисленных классификаций ДД представляют интерес лишь несколько. Так, В.Т. Кондрашенко [12] связывает ДД с акцентуациями и особенностями характера, с типичными для подросткового возраста реакциями и дефектами воспитания. Выделяет формы ДД: пьянство и употребление наркотиков, правонарушения, бродяжничество, суицидальные намерения и демонстрации, покушения на самоубийство и самоубийство, сексуальные девиации, отягощенные жестокостью и агрессией. Более современные авторы выделяют 5 форм ДД и дают им развернутые характеристики [13, 19]:

- избегающее (уклоняющееся) поведение. Выявляется у 4,7% обследованных. Характеризуется различными формами попыток получения послабления по службе и уклонения от выполнения обязанностей военной службы, в т.ч. и в виде госпитализма. Обусловлено сниженными адаптационными и морально-волевыми качествами военнослужащих и, соответственно, низкими способностями к овладению воинской специальностью. Часто характерно для сензитивных, ипохондричных личностей;

- агрессивное поведение (4,1%) - физическое или вербальное поведение, направленное на причинение вреда кому-либо. Для данного типа поведения характерна склонность к силовому решению проблем, повышенная импульсивность, несдержанность. Большое значение для воинских подразделений имеет физическая агрессия, когда повышается вероятность неуставных форм взаимоотношений между военнослужащими;

- делинквентное поведение (3%) - поведение, для которого характерны действия конкретной личности, отклоняющиеся от установленных в данном обществе и в данное время законов, угрожающие благополучию других людей или социальному порядку и уголовно наказуемые в крайних своих проявлениях;

- аддиктивное поведение (3,2%) – поведение, связанное с формированием стремления человека к уходу от реальности путем искусственного изменения своего психического состояния вследствие приема психоактивных веществ или постоянной фиксации на определенных видах деятельности с целью развития и поддержания интенсивных эмоций. Данное, поведение, как правило, характеризуется склонностью к быстрому удовлетворению потребностей и быстрому формированию зависимости как к химическим веществам, вызывающим при употреблении чувство эмоционального комфорта (алкоголь, наркотики и прочие психоактивные вещества), так и к видам деятельности, вызывающим эмоциональный комфорт, со снижением способности отказаться от данных видов деятельности (различные нехимические зависимости);

- суицидальное (аутоагрессивное) поведение (2,5%), проявляется в виде фантазий, мыслей, представлений или действий, направленных на самоповреждение или самоуничтожение и, по крайней мере, в минимальной степени мотивируемых явным или скрытым намерением смерти.

Авторы [13] предложили собственную психометрическую методику «ИСАДА» для выявления склонности к девиациям и отмечают, что в ряде случаев у одного и того же военнослужащего выявляется сочетание нескольких форм ДД. При всем уважении к авторам приведенных классификаций следует отметить, что в них отсутствуют какие-либо классификационные, этиологические и патогенетические признаки. Прослеживается лишь склонность к антисоциальным поступкам. Правомочно ли выделение «агрессивного поведения» в отдельную форму, когда агрессия имеет место при всех иных формах? Наконец, почему аутоагрессия присуща только «суицидальному поведению», тогда как она имеет место и при «аддиктивном поведении»?

Предлагаемая классификация ДД не является окончательной и бесспорной [5]. Это лишь рабочий вариант, основанный на доступных литературных данных и собственных многочисленных наблюдениях (таблица). Ее существенной особенностью является то, что она применима только к психически здоровым людям и основана на патогенезе ДД.

### **Патогенез девиантной деятельности**

Для всех людей, склонных к ДД характерно наличие «общего знаменателя» в виде внутриличностного (интраперсонального) конфликта (ВЛК). ВЛК представляют собой наиболее

сложные моменты в интрапсихической жизни личности, характеризуются значительными субъективными трудностями, связанными с принятием того или иного решения, сопровождаются негативными эмоциями или достаточно длительными астено-невротическими и адаптационно-астеническими состояниями [2].

Таблица. Классификация форм девиантной деятельности

Аутодеструктивная (саморазрушающая)		Гетеродеструктивная (делинквентная)
Аддиктивная:	Суицидальная:	Адрес агрессии (виды конфликтов):
- химическая (курение табака, злоупотребление алкоголем, употребление наркотических веществ и др.); - нехимическая (пищевая, игровая, виртуальная, селфи-зависимость и др.)	- суицидальная идеация (мысли, желания, намерения, приготовления); - суицидальные действия (демонстративные, аффективные, истинные)	- межличностные (личность - личность) - личность – группа (коллектив) - личность - государство (закон); Специфика агрессии: -моральная -физическая -сексуальная; Сила агрессии: - проступки; - преступления

Открытие феномена ВЛК принадлежит З. Фрейду. Группировка ВЛК по их генезу принадлежит В.Н. Мясищеву и его ученикам, которые в рамках теории неврозов, в соответствии с их формами, описывают три типа невротических конфликтов: истерический, обсессивно-психастенический и неврастенический [10]:

- истерический конфликт определяется чрезмерно завышенными претензиями личности, всегда сочетающимися с недооценкой или полным игнорированием объективных реальных условий или требований окружающих. Его отличают превышение требовательности к окружающим над требовательностью к себе и отсутствие критического отношения к своему поведению. В генезе этого типа конфликта существенное значение приобретает история развития личности и процесс формирования системы ее жизненных отношений. В силу неправильного воспитания у таких лиц ослабляется способность тормозить свои желания, противоречащие общественным требованиям и нормам;

- обсессивно-психастенический тип конфликта обусловлен противоречивыми собственными внутренними тенденциями и потребностями, борьбой между желанием и долгом, между моральными принципами и личными привязанностями. При этом если даже одна из них становится доминирующей, но продолжает встречать противодействие другой, создаются благоприятные возможности для резкого усиления нервно-психического напряжения и возникновения обсессивно-фобических расстройств. Особое значение имеет предъявление противоречивых требований к личности, что способствует формированию чувства собственной неполноценности, противоречивых жизненных отношений и приводит к отрыву от жизни, появлению нереальных, далеких от действительности установок;

- неврастенический конфликт представляет собой противоречие между возможностями личности, с одной стороны, ее стремлениями и завышенными требованиями к себе – с другой. В определенной степени возникновению данного типа конфликта способствуют высокие требования, предъявляемые возрастающим темпом и напряжением современной жизни. Особенности конфликта этого типа формируются при воспитании, когда постоянно стимулируется нездоровое стремление к личному успеху без реального учета сил и возможностей индивида.

В структуре невротических конфликтов наиболее частыми являются противоречивые тенденции между потребностями и возможностями (хочу, но не могу, должен, но не хочу и пр.), между чувством агрессивности и ригидной нормативностью. В их развитии большое значение имеет избыточное пользование способами психической защиты: вытеснение, отрицание, рационализация, интеллектуализация, бегство в болезнь или работу и др. [10].

По мнению В.Н. Мясищева [20] длительность и интенсивность конфликта зависят от того, какое место занимают нарушенные антагонистические отношения во всей системе отношений человека. При столкновении центральных отношений конфликт принимает глобальные размеры, захватывает всю личность. Он рассматривал конфликтную ситуацию как «психическую презентацию назревшего противоречия».

Из приведенных цитат следует, что ВЛК является ведущей причиной девиаций, в т.ч. межличностных конфликтов. Практика показывает, что гармоничные люди без ВЛК вступают в противоречия с окружающими гораздо более редко и наоборот: субъектами конфликтов чаще всего являются люди с наличием ВЛК [10]. Ведущими причинами возникновения ВЛК являются чаще всего дефекты социализации (семейного и школьного воспитания) и, как следствие, порочный опыт развития ребенка. Чаще всего ВЛК недоступен для наблюдения окружающих и остается «моей интимной проблемой». Однако, постоянная угроза или лишение возможности удовлетворения потребности не проходит бесследно и выражается в виде фрустрации и депривации.

Фрустрация (от лат. *frustratio* – обман, неудача, тщетное ожидание, расстройство замысла) – психическое состояние, возникающее в ситуации реальной, предполагаемой или мнимой невозможности удовлетворения потребности. Фрустрация – сложное эмоционально-мотивационное состояние, возникающее в ответ на невозможность удовлетворения какой-либо значимой для субъекта потребности. Фрустрация может проявляться в виде раздражительности, гнева, агрессивности. Не имея точной цели, эти реакции могут направляться на случайный объект или трансформироваться в суицидальное поведение. Именно в этих случаях, когда истинные мотивы поведения скрыты от окружающих, правонарушения подростков нередко кажутся «немотивированными», а самоубийства – загадочными [12].

Депривация (от лат. *deprivatio* – потеря, лишение) – сокращение или полное лишение возможности удовлетворять основные потребности. Данные состояния в большинстве случаев сопровождаются раздражительностью, гневом, агрессивностью. Именно эти реакции дают возможность манифестироваться до сих пор скрытыми от наблюдения ВЛК, фрустрации и депривации.

Агрессивность – это нормальная биологически детерминированная реакция, способствующая выживанию вида в борьбе за территории обитания и пищевые ресурсы. Однако, даже в животном мире (зоосоциуме) агрессия приобретает определенные качества. Например, следуя критерию «свой-чужой» животное обязательно проявит агрессию в адрес «чужого», а в адрес «своего» агрессия становится нежелательной и даже наказуемой. Т.е. агрессия становится адресной. Она становится дозированной по силе: внутри стада допустима умеренная агрессия (особенно при «воспитании малышей»), за пределами стада для добычи пищи и защиты своей территории она должна быть максимальной. Появляются виды агрессии, направленные на борьбу за лидерские роли в стаде, за право обладания самкой и др. То есть, агрессия становится специфической.

Несомненным является факт наличия реакций агрессии у человека, как социализированного существа (субъекта). Именно процесс социализации (очеловечивания) на определенных этапах развития человеческого рода заставил нас изобретать нормы и учиться следовать им. При этом все существующие социальные нормы направлены на регулирование агрессивности человека по тем же критериям: адрес, сила и специфика. Однако, в отличие от животных человеку свойственно изобретать такие способы выражения (канализации, сублимации) агрессии, что на первый взгляд их назвать агрессией весьма сложно. Например, ирония, юмор, сарказм и пр. всегда имеют адрес (кого касается), представлены минимальной силой агрессии (хотя могут причинить «боль» сильнее удара) и имеют свою специфику (тему). Сексуальная агрессия человека может выражаться в скромных знаках внимания, в настоячивых ухаживаниях за возлюбленной, может сублимироваться в высшие формы творчества, а может проявиться и в грубом насилии. Избегающее (уклоняющееся) поведение на первый взгляд может трактоваться как отсутствие агрессии. На самом деле это завуалированная агрессия (протест) против существующих норм, против выполнения своих гражданских (например, воинской повинности), профессиональных и семейных обязанностей, нежелание переносить трудности, работать, заботиться об окружающих. В итоге эта агрессия прозвучит в открытой форме в виде недовольства государственной политикой и существующими законами, оскорблений в адрес успешных людей и пр.

Наконец, только человеку свойственно менять адрес агрессии: при невозможности выражения агрессии противнику (слишком опасно, неприлично и т.п.), мы можем выместить агрессию в физическом труде или спорте, в адрес более слабого (например, ребенка) и даже в адрес себя «любимого». Очевидным является тот факт, что научно-технический прогресс все более освобождает человека от физической составляющей труда. Следовательно, человек лишается главного способа канализации естественной агрессии. Физкультура и спорт требуют много времени (а его постоянно не хватает), существенных волевых усилий (а это сложно). Вот и остается у современного человека единственный канал вымещения агрессии в адрес себе подобных и даже в свой адрес. Свидетельством тому являются тенденции последних лет, связанные с трагическими судьбами селфамов, зацеперов (поездки на крышах поездов), роупджампингеров (свободные падения на «тарзанках») и пр., которые «с удовольствием играют со смертью» сознательно подавляя даже инстинкты самосохранения.

Таким образом, этиопатогенез ДД может рассматриваться как цепь событий: дефекты воспитания – ВЛК – фрустрация и депривация – агрессия. При этом доступными наблюдению могут быть только проявления агрессии и последствий. Поэтому в основу нашей классификации положен главный классификационный признак – агрессия. По направлению (адресу) агрессии ДД можно разделить на ауто- и гетероагрессию. Аутоагрессия направлена на себя и ее следствием является аутодеструктивная (саморазрушающая [24]) ДД. Гетероагрессия адресуется другим людям или обществу, что порождает гетеродеструктивную (делинквентную) ДД.

Аутодеструктивную ДД по критериям силы и специфики агрессии можно разделить на аддиктивную и суицидальную. В свою очередь аддиктивная (от *addictio* - зависимость) включает: зависимость от химических веществ (курение табака, злоупотребление алкоголем, употребление наркотических и психоактивных веществ) и нехимическую зависимость (пищевую, игровую, виртуальную [6] и др.). При необходимости эти рубрики можно уточнять и дополнять. Например, зависимость от наркотических и психоактивных веществ может быть разделена по происхождению веществ на природные и синтетические, список нехимических видов зависимости можно дополнить селфи-зависимостью, «синюхой» (страсть к татуировкам) и прочими негативными явлениями последних лет.

Суицидальная ДД должна быть разделена минимум на две рубрики: это суицидальная идеация (мысли, желания, намерения, приготовления) и суицидальные действия (демонстративные, аффективные, истинные). Каждая из представленных рубрик достойна отдельного детального рассмотрения, что не входит в задачи статьи. Необходимую информацию можно найти в многочисленных работах по психиатрии, наркологии и суицидологии. При этом следует помнить, что лица с ДД еще не являются больными и в поле зрения врача они попадут лишь в том случае, когда доклинические симптомы ДД будут очерчены в нозологическую форму.

Гетеродеструктивная (делинквентная) ДД предполагая агрессию по отношению к другому человеку (людям), включает высокую межличностную конфликтность, конфликты личность - группа (коллектив) и конфликты с законом (государством).

По мнению А.А. Биркина [2] под конфликтом принято понимать наиболее острый способ разрешения значимых противоречий, возникающих в процессе социального взаимодействия, заключающийся в противодействии субъектов конфликта и сопровождающийся негативными эмоциями и чувствами, переживаемыми ими по отношению друг к другу. Межперсональные конфликтные действия представляют собой разнообразный характер вплоть до изощренного морального и физического террора, что часто влечет за собой тяжелые, непоправимые последствия, связанные с гибелью и инвалидизацией.

По признаку специфики агрессии делинквентные ДД можно разделить на следующие: 1) моральные – оскорбления, клочки, слухи, сплетни и т.п.; 2) физические – связанные с применением физической силы к оппоненту; 3) сексуальные – любые высказывания или действия сексуального характера против воли человека.

При юридической трактовке данных типов ДД следует различать правонарушения, проступки и преступления [12]: 1) правонарушения – несоблюдение правил поведения, установленных законом и другими нормативными актами, любое неисполнение не только нравственных, но и правовых норм, требований закона о должном поведении. По своей тяжести (силе агрессии) они делятся на проступки и преступления; 2) проступки – малозначительные правонарушения, которые не представляют большой общественной опасности и влекут за собой применение мер дисциплинарного и общественного воздействия; 3) преступления – опасные для общества действия (или бездействия), а потому предусматривают уголовную ответственность.

Правонарушение считается антиобщественным, в том числе противоправным, действием только в том случае, если человек, совершивший его, обладает всеми качествами социальной личности, вполне определенным состоянием психического здоровья, т.е. полностью отдает отчет в своих действиях и руководит ими. Поступки невменяемых, даже если они социально опасны, нельзя расценивать как антиобщественное поведение [12], это будет расцениваться как поведение психически больных людей.

Таким образом, все виды делинквентных ДД должны находиться в компетенции юридических органов, а в поле зрения врача они могут попасть только по постановлению последних с целью проведения судебно-психиатрической экспертизы. Так ли это?

Все виды делинквентных ДД в организованных воинских коллективах могут рассматриваться как неуставные взаимоотношения (НВО) между военнослужащими. В исследованиях А.А. Биркина [2], который изучил медико-психологические аспекты НВО, показано, что все участники НВО (как агрессоры, так и потерпевшие) имеют совершенно конкретные медицинские и психологические

характеристики. Данные особенности не достигают нозологических форм, т.е. являются признаками девиаций, но они доступны наблюдению, измерению, что в свою очередь позволяет прогнозировать варианты коммуникативной деятельности военнослужащих и проводить профилактику НВО. Однако, для такой работы нужны подготовленные врачи и психологи.

Особенностями всех видов ДД являются следующие. Во-первых, это сохранная психика участников, т.е. они вменяемы и дееспособны, у них сохранное сознание (ориентировка в пространстве, времени и себе), они способны к целеполаганию и прогнозированию последствий своих действий. Другой вопрос: в какой степени они обучены этими качествами пользоваться? Никому из них принудительно не вставляется в рот сигарета, не вливается рюмка водки и т.д. Они это делают добровольно и сознательно, что однозначно свидетельствует о дефектах воспитания и образования, о социальной сущности ДД. Во-вторых, это возможные взаимосвязи различных форм ДД. Например, состояние алкогольного или наркотического опьянения «облегчает» проявление суицидальных и криминальных наклонностей. Длительное пребывание в условиях НВО, беспомощности и обреченности может спровоцировать суицидные идеи и действия. В-третьих, это возможность трансформации ДД в нозологические формы заболеваний, как психических, так психосоматических и соматических. Дело в том, что длительное пребывание в условиях ВЛК требует хронического напряжения психики, нервной и эндокринной систем, что определяется как хронический психоэмоциональный стресс. Цена такого состояния – это нервно-психическая дизадаптация. Когда в борьбу с конфликтами вовлекается целостный организм правомочно вести речь об общей дизадаптации и о высоком риске срыва адаптации, т.е. развития заболевания. В-четвертых, диагностика ВЛК, уровней тревоги и агрессии, ДД, дизадаптационных и пограничных состояний возможна с помощью психометрической диагностики [4, 5, 16]. Идет речь об изучении личности с помощью психологического тестирования, для чего во всем мире применяется значительное количество апробированных методик (тестов) и существует целая наука «психометрика и психодиагностика». Они позволяют изучать как отдельную личность, так и популяцию, создавать нормативы и диагностические критерии. Они неинвазивны, их применение требует минимальных финансовых затрат и минимального времени, а их информативность во много раз превышает традиционные клинические методы. Существенную помощь в этой работе оказывает профессиональный психологический отбор (выполняет «барьерную» функцию) и медико-психологическое сопровождение учебно-боевой деятельности. В-пятых, профилактические меры по отношению к рассматриваемому явлению должны быть направлены не на «борьбу» с ДД, а на сохранение (восстановление) институтов нормальной семьи и нормальной системы воспитания и образования. Никакие штрафы, запреты, административные или уголовные наказания не остановят подростка от желания спрыгнуть с «тарзанки». Нет ни таблетки, ни супертехнологии, которые могли бы заменить живое слово авторитетного воспитателя. Единственное место, где могут уберечь подростка от бессмысленного или опасного поступка – это семья. Только родителям под силу убеждать, рассказывать, доказывать, приводить убедительные аргументы, терпеливо выводить ребенка на «путь истинный».

## Заключение

Рассматриваемая проблема является высоко актуальной как для общества в целом, так и для Вооруженных сил. По мере снижения общего состояния здоровья населения (в том числе психического), с одной стороны, постоянного усложнения техники и условий ее применения (т.е. требований к человеческому фактору) – с другой, актуальность рассмотренных проблем будет еще более возрастать. Необходимость в разработке научно обоснованных систематизаций очевидна.

Проблема является междисциплинарной, находится на стыке многих наук: социологии, психиатрии, психологии, педагогики, философии, права и др. Особая роль должна отводиться медицине, которая владеет необходимым багажом знаний, терминологией и методами, имеет отдельные науки (психогигиена, психопрофилактика, психометрика, психодиагностика и др.), но которым в подготовке врача уделяется незаслуженно мало внимания. Особенностью военной медицины является тот факт, что на военной службе могут находиться только здоровые люди. Следовательно, в подготовке военного врача должны делаться акценты на работу со здоровыми людьми и на профилактику предболезненных расстройств. Эта работа может стать более эффективной если сам врач будет вооружен необходимыми знаниями и методами, а также найдет общий язык с командирами, психологами и юристами.

Правильное понимание таких философских категорий как «поведение» и «деятельность», знание основных этиопатогенетических звеньев развития ДД и основных ее проявлений (классификации) поможет разным специалистам найти общий язык и взаимопонимание. Разработана и предлагается к рассмотрению новая классификация девиантных форм деятельности взрослого здорового человека, основанная на классификационном факторе «агрессия», который имеет направленность



(адрес), силу и специфичность. По направленности агрессии девиации разделены на аутодеструктивные (саморазрушающие) и гетеродеструктивные (делинквентные). В свою очередь аутодеструктивные девиации представлены аддиктивными (химическими, нехимическими) и суицидальными (идеациями, действиями) формами, гетеродеструктивные – всеми возможными конфликтами (личность-личность, личность-группа, личность-закон). Надеемся, что предлагаемый вариант окажет существенную помощь.

Все проявления ДД доступны наблюдению, изучению, измерению, прогнозированию и коррекции. В связи с этим пришло время создавать в частях и в вузах группы психического здоровья (возможно с участием родителей), полноценные группы профессионального психологического отбора и сопровождения учебно-боевой деятельности, готовить для них специалистов, вооружать их методами психометрики, психокоррекции и психотерапии. Данные мероприятия требуют минимальных экономических затрат, но имеют высокий экономический и моральный эффекты, способствуют повышению безопасности военной службы, сохранению и укреплению здоровья военнослужащих, повышению их боеспособности.

### Литература (references)

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003. – 400 с. [Aleksandrovskiy Yu.A. *Pogranichnye psichicheskie rasstroystva. Rukovodstvo dlya vrachey*. Border mental disorders. A guide for doctors. – Moscow: Medizina, 2003. – 400 p. (in Russian)]
2. Биркин А.А. Медико-психологический аспект неуставных взаимоотношений. Под ред. А.А.Боченкова. – СПб., 1997. – 276 с. [Birkin A.A. *Mediko-psichologicheskii aspekt neustavnykh vzaimootnosheniy*. Medico-psychological aspect of non-statutory relations. Pod red. A.A. Bochenkova. – Sankt-Petersburg, 1997. – 276 p. (in Russian)]
3. Власенко В.И. Психологическая защита в оценке психического здоровья на этапах профессиональной адаптации военного врача: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1997. – 331 с. [Vlasenko V.I. *Psichologicheskaya zaschita v ozenke psichicheskogo zdorov'ya na etapach professional'noy adaptazii voennogo vracha (kand. dis.)*. Psychological protection in the assessment of mental health at the stages of professional adaptation of a military doctor (Candidate Thesis). – Tomsk, 1997. – 331 p. (in Russian)]
4. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора: монография. Под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2005. – 244 с. [Vlasenko V.I. *Psichofiziologiya: metodologicheskie prinzipy professional'nogo psichologicheskogo otbora: monografiya / Pod red. V.A. Pereverzeva*. Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection. – Minsk: BGMU, 2005 – 244 p. (in Russian)]
5. Власенко В.И. Система работы военного фельдшера по профилактике девиантного поведения военнослужащих, предотвращению гибели и травматизма личного состава, созданию безопасных условий воинской службы // Подготовка военного фельдшера: учебное пособие. Под ред. С.Н. Шнитко. – Минск: БГМУ, 2014. – С. 302-327. [Vlasenko V.I. *Podgotovka voennogo fel'dshera: uchebnoe posobie / Pod red. S.N. Shnitko*. Training of the military paramedic: manual / Ed. S.N. Shnitko. – Minsk: BGMU, 2014. – P. 302-327. (in Russian)]
6. Власенко В.И., Стринкевич А.Л. Этиопатогенетические аспекты виртуальной зависимости // Военная медицина. – 2016. – №1. – С. 20-29. [Vlasenko V.I., Strinkevich A.L. *Voennaya medizina*. Military medicine. – 2016. – N1. – P. 20-29. (in Russian)]
7. Голота А.С., Крассий А.Б., Нагибович О.Л., Сивашенко П.П. Состояние здоровья военнослужащих вооруженных сил США в 2012 г. // Военно-медицинский журнал. –2013. – №8. – С. 64-69. [Golota A.S., Krassiy A.B., Nagibovich O.L., Sivaschenko P.P. *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. Military-medical magazine. – 2013. – N8. – P. 64-69. (in Russian)]
8. Дубинин Н.П., Карапец И.И., Кудрявцев В.Н. Генетика, поведение, ответственность – М., 1982. [Dubinin N.P., Karapez I.I., Kudryavzev V.N. *Genetika, povedenie, otvetstvennost'*. Genetics, behavior, responsibility. – Moskow, 1982. (in Russian)]
9. Караяни А.Г., Евенко С.Л. Психология отклоняющегося поведения военнослужащих в боевой обстановке: Монография. – М.: Изд. Воен. ун-та, 2006. – 122 с. [Karayani A.G., Evenko S.L. *Psichologiya otklonyayushchegosya povedeniya voennosluzhaschich v boevoy obstanovke: monografiya*. Psychology of deviating behavior of military personnel in a combat situation: monograph. – Moscow, 2006. – 122 p. (in Russian)]
10. Карвасарский Б.Д. Психотерапия. – М.: Медицина, 1985. – 304 с. [Karvasarskiy B.D. *Psichoterapiya*. Psychotherapy. – Moscow: Medicine, 1985. – 304 p. (in Russian)]
11. Кокосов А.Н. Саногенез: о науке и практике врачевания. – СПб.: «ЭЛБИ-СПБ», 2009. – 235 с. [Kokosov

- A.N. *Sanogenez: o nauke i praktike vrachevaniya*. Sanogenesis: on the science and practice of healing. – Sankt-Petersburg: ELBI- SPB, 2009. – 235 p. (in Russian)]
12. Кондрашенко В.Т. Девиантное поведение у подростков: Социально-психологические и психиатрические аспекты. – Минск: Беларусь, 1988. – 207. [Kondrashenko V.T. *Deviantnoe povedenie u podrostkov: Sosial'no-psichologicheskie i psichiatricheskie aspekty*. Deviant Behavior in Adolescents: Socio-Psychological and Psychiatric Aspects. – Minsk: Belarus', 1988. – 207 p. (in Russian)]
  13. Кувшинов К.Э., Шамрей В.К., Чаплык А.Л. и др. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Военно-медицинский журнал. – 2017. – №9. – С. 4-11. [Kuvshinov K.E., Shamrei V.K., Chaplyuk A.L. i dr. *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. Military-medical magazine. – 2017. – N9. – P. 4-11. (in Russian)]
  14. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. – Л.: Медицина, 1983. – 225 с. [Lichko A.E. *Psichopatii i akzentuazii charaktera u podrostkov*. Psychopathy and character accentuation in adolescents. – Leningrad: Medicine, 1983. – 225 p. (in Russian)]
  15. Лунеев В.В. Личностные условия мотивации преступного поведения // Криминальная мотивация. – М., 1986. – С. 98-115. [Luneev V.V. *Kriminal'naya motivaziya*. Criminal motivation. – Moscow, 1986. – P. 98-115. (in Russian)]
  16. Маляренко Ю.Е., Маляренко Т.Н., Быков А.Т., Софиадис А.Т. Медико-биологическая сущность здоровья // Военная медицина. – 2010. – №4. – С. 123-131. [Malyarenko Yu.E., Malyarenko T.N., Bykov A.T., Sofiadis A.T. *Voennaya medizina*. Military medicine. – 2010. – N4. – P. 123-131. (in Russian)]
  17. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: Оверлайд, 1994. – 300 с. [Nullera Yu.L., Zirkina S.Yu. red. *Mezhdunarodnaya klassifikaziya bolezney (10-y peresmotr)*. *Klassifikaziya psichicheskikh i povedencheskikh rasstroystv: Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike*. International Classification of Diseases (10th revision). Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. – Saint-Petersburg: Overlayd, 1994. – 300 p. (in Russian)]
  18. Мельниченко П.И. Гигиенические проблемы изучения и оценки здоровья военнослужащих, участвующих в боевых операциях: лекция. – СПб., 1995. – 56 с. [Mel'nichenko P.I. *Gigienicheskie problemy izucheniya i ozenki zdorov'ya voennosluzhaschich, uchastvuyuschich v boevykh operaziyah*. Hygienic problems of studying and assessing the health of military personnel involved in combat operations: lection. – Saint-Petersburg, 1995. – 56 p. (in Russian)]
  19. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения: Учебное пособие. – СПб.: Речь, 2005. – 445 с. [Mendelevich V.D. *Psichologiya deviantnogo povedeniya: uchebnoe posobie*. Psychology of deviant behavior: manual. – Saint-Petersburg: Rech', 2005. – 445 p. (in Russian)]
  20. Мясищев В.Н. Проблема отношений человека и ее место в психологии // Личность и неврозы. – Л., 1960. – С. 209-230. [Myasishev V.N. *Lichnost' i neurozy*. Personality and neuroses. – Leningrad, 1960. – P. 209-230. (in Russian)]
  21. Мясоед П.А. Системно-деятельностный подход в психологии развития // Вопросы психологии. – 1999. – №5. – С. 90-100. [Myasoed P.A. *Voprosy psichologii*. Psychology questions. – 1999. – N5. – P. 90-100. (in Russian)]
  22. Немов Р.С. Общие основы психологии // Психология: учебник для студентов высших педагогических учебных заведений. Изд. 2-е. В 3-х кн. – М.: Просвещение, Владос, 1995. – Кн. 1. – 576 с. [Nemov R.S. *Obschie osnovy psichologii. Psichologiya. uchebnik dlya stud. vyssh. ped. ucheb. zavedeniy. v 3 kn*. General principles of psychology. Psychology: the textbook for students of the highest pedagogical educational institutions. Prod. the 2nd. In 3 princes. – Moscow: Prosveschenie, Vlados, 1995. – Kn. 1. – 576 p. (in Russian)]
  23. Пономаренко В.А., Разумов А.Н. Новые концепции охраны и восстановления здоровья здорового человека в трудовой деятельности. – М.: Медицина, 1997. – 151 с. [Ponomarenko V.A., Razumov A.N. *Novye konceptzii ochrany i vosstanovleniya zdorov'ya zdravovogo cheloveka v trudovoy deyatel'nosti*. New concepts of protection and restoration of health of a healthy person in the work. – Moscow: medicine, 1997. – 151 p. (in Russian)]
  24. Попов Ю.В. Концепция саморазрушающего поведения как проявление дисфункционального поведения личности // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехререва. – 1994. – №1. – С. 6-13. [Popov Yu.V. *Obozrenie psichiatrii i med. psichologii im. V.M. Bechrereva*. Review of psychiatry and medical psychology of V.M. Bekhrerev. – 1994. – N1. – P. 6-13. (in Russian)]
  25. Сарториус Н. Понимание МКБ-10: Классификация психических расстройств: Карманный справочник: Пер. с англ. – Киев: Сфера, 2002. – 104 с. [Sartorius N. *Ponimanie MKB-10: Klassifikaziya psichicheskikh rasstroystv: Karmannyy spravochnik: Per s angl*. Understanding ICD-10: Classifying Mental Disorders: Pocket reference book. – Kiev: Sfera, 2002. – 104 p. (in Ukrainian)]
  26. Сушевич В.В., Дудинская Р.А. Экологическая эпидемиология в структуре исследований в доклинической диагностике // Сахаровские чтения 2003 г.: экологические проблемы XXI века: материалы междунар.

- конфер. ведущих специалистов, молодых ученых и студентов 19-20 мая 2003 г. – Минск, 2003. – С. 120-121. [Sushevich V.V., Dudinskaya R.A. *Sacharovskie chteniya 2003: Ekologicheskie problemy XXI veka: materialy mezhdunar. konf. veduschich spetsialistov, molodych uchenych i studentov 19-20 maya 2003 g.* Sakharov readings 2003: environmental problems of the 21st century: materials mezhdunar. konfer. leading experts, young scientists and students on May 19-20, 2003. – Minsk, 2003. – P. 120-121. (in Russian)]
27. Ушева И.В. Проблема преемственности поколений // Сахаровские чтения 2003 г.: экологические проблемы XXI века: материалы междунар. конфер. ведущих специалистов, молодых ученых и студентов 19-20 мая 2003 г. – Минск, 2003. – С. 30-31. [Usheva I.V. *Sacharovskie chteniya 2003: Ekologicheskie problemy XXI veka: materialy mezhdunar. konf. veduschich spetsialistov, molodych uchenych i studentov 19-20 maya 2003 g.* Sakharov readings 2003: environmental problems of the 21st century: materials mezhdunar. konfer. leading experts, young scientists and students on May 19-20, 2003. – Minsk, 2003. – P. 30-31. (in Russian)]
28. Ухтомский А.А. Заслуженный собеседник: этика, религия, наука. – Рыбинск, 1997. – 258 с. [Uchtomskiy A.A. *Zasluzhennyu sobesednik: etika, religiya, nauka.* Honored Interlocutor: ethics, religion, science. – Rybinsk, 1997. – 258 p. (in Russian)]
29. Фисун А.Я., Шамрей В.К., Марченко А.А. и др. Пути профилактики аддиктивных расстройств в войсках // Военно-медицинский журнал. – 2013. – №9. – С. 4-11. [Fisun A.Ya., Shamrey V.K., Marchenko A.A. i dr. *Voенno-meditsinskiy zhurnal.* Military-medical magazine. – 2013. – N9. – P. 4-11. (in Russian)]
30. Фисун А.Я., Шамрей В.К., Гончаренко А.Ю. и др. Психология и психопатология информационных войн // Военно-медицинский журнал. – 2014. – №6. – С.4-12. [Fisun A.Ya., Shamrei V.K., Goncharenko A.Yu. i dr. *Voенno-meditsinskiy zhurnal.* Military-medical magazine. – 2014. – N6. – P. 4-12. (in Russian)]
31. Циркин В.И., Трухина С.И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: изд-во НГМА, 2001. – 574 с. [Zirkin V.I., Truchina S.I. *Fiziologicheskie osnovy psichicheskoy deyatel'nosti i povedeniya cheloveka.* Physiological basis of mental activity and human behavior. – Moscow: Med. book; N. Novgorod: NGMA, 2001. – 574 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Власенко Василий Иванович* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: Vlasenko\_VI@tut.by

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

УДК 616-71

**ИСТОРИЯ ВНЕДРЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ПРОЧНОСТИ КОСТИ**© Крутикова Н.Ю.<sup>1</sup>, Виноградова А.Г.<sup>1</sup>, Юденкова О.А.<sup>2</sup>, Давыденкова А.С.<sup>3</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ОГАУЗ «Смоленский областной врачебно-физкультурный диспансер», Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 29б<sup>3</sup>ДКБ поликлиника №4, Россия, 214000, Смоленск, бульвар Гагарина, 3*Резюме*

**Цель.** Провести анализ исторических данных по применению диагностических методов для оценки отклонений в состоянии костной прочности.

**Методика.** В статье представлена информация по частоте встречаемости остеопороза и факторам, которые подтолкнули ученых к разработке способов, позволяющих определить патологические состояния костной ткани на начальных этапах проявления заболевания. Описаны проблемы, возникшие в результате недостаточного количества литературных источников, на пути к поиску «золотого стандарта» диагностики остеопороза. Рассматриваются критерии определения диагноза и их изменения. Представлена информация по количественной ультразвуковой остеоденситометрии в качестве скринингового метода диагностики нарушений костной прочности.

**Результаты.** Полученные данные демонстрируют значительные изменения в подходах к диагностике нарушений в состоянии костной системы, приводящий к патологии костной прочности, в том числе остеопорозу.

**Заключение.** Поиск оптимального решения для определения изменений в костной системе на раннем этапе привел к появлению широкого спектра диагностических процедур.

*Ключевые слова:* рентгенография, денситометрия, количественная ультразвуковая остеоденситометрия

**HISTORY OF DIAGNOSTICS IMPLEMENTATION FOR IDENTIFICATION OF IMPAIRED BONE DENSITY**Krutikova N.Y.<sup>1</sup>, Vinogradova A.G.<sup>1</sup>, Yudenkova O.A.<sup>2</sup>, Davidenkova A.S.<sup>3</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Medical-Sports Clinic, 29b, Kirova St., 214018, Smolensk, Russia<sup>3</sup>Polyclinic N4, 3, Gagarina bulvar, 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** In this article, our goal was to analyze historical data on diagnostics of variations in bone density status.

**Methods.** The article presents information on the incidence of osteoporosis and the factors that encouraged scientists to develop ways for identification of bone pathological conditions at the initial stages of the disease onset. The problems that have arisen because of insufficient number of literary sources, on the way to finding the "gold standard" for diagnosis of osteoporosis, are described. The criteria for diagnostics and their changes are considered. The information on quantitative ultrasonic osteodensitometry is presented as a screening method for bone density deviations.

**Results.** The obtained data demonstrate significant changes in the approaches to the diagnosis of bone system disorders, leading to impaired bone density, including osteoporosis.

**Conclusions.** The search for the optimal solution of determining changes in the bone system at an early stage led to a wide range of diagnostic procedures.

*Keywords:* radiography, densitometry, quantitative ultrasound

## Введение

Снижение минеральной плотности костей в настоящее время часто встречается в детской популяции – до 30%. Одним из проявлений снижения минеральной плотности кости является остеопороз [2, 3]. Термин остеопороз образован от греческого слова «остеон», что означает кость и «poros» – маленькие отверстия [4]. Первоначально его использовали для описания полостей в костной структуре, которые наблюдались при патологоанатомическом вскрытии, что не имело ничего общего с текущим значением.

Всемирная организация здравоохранения определяет остеопороз как «генерализованное заболевание костной системы, для которого характерно снижение костной массы и ухудшение микроархитектуры, что в последующем усиливает хрупкость костей и повышает риск возникновения переломов» [8, 10]. Современные данные свидетельствуют о высокой встречаемости остеопороза среди лиц пожилого возраста. По информации ВОЗ остеопороз по распространенности расположен сразу после острой сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний [13]. Изменения в образе жизни, с преобладанием малоподвижного режима, и диеты с превалированием углеводных продуктов, а также широкое использование препаратов, нарушающих кальций-фосфорный обмен, способствует патологическому снижению костной массы.

Данные в РФ свидетельствуют, что около 15 млн. человек наблюдаются по установленному диагнозу – остеопороз, 20 млн. находятся в группе риска [1]. При возрастающей тенденции воздействия отрицательных факторов и неуклонном старении населения, предполагается, что к 2050 г. более чем у трети населения России будет выставлен диагноз – остеопороз.

В настоящее время ученые, активно изучающие данную проблему, проводят многочисленные исследования, направленные на оптимизацию ранней диагностики. Несмотря на многочисленные литературные источники, касающиеся современного состояния проблемы остеопороза, отсутствует обобщенная информация по истории этапного внедрения диагностических методов в клиническую практику.

## Проблемы поздней диагностики остеопороза

Увеличение частоты остеопороза подтверждается сравнением числа случаев заболеваемости в начале 18 в. и в настоящее время. Результаты многочисленных археологических раскопок и анализ, полученных материалов, являются весомым доказательством данного факта. По итогам исследования, проведенного в Англии, было определено, что 2 столетия назад уровень костной прочности, отражающей способность костной системы противодействовать негативным внешним факторам, достигал более высоких показателей во все возрастные периоды [7]. Такие различия являются дополнительным доказательством влияния окружающей среды на состояние организма, поскольку для этих жителей привычный режим питания включал значительно большее количество молочных продуктов в сравнении с современными нормами потребления.

Высокая частота встречаемости переломов среди пациентов с остеопорозом, нарастающей угрозой инвалидности в последующем, способствовали началу активного поиска диагностических методов, позволяющим выявить патологию в сжатые сроки. До активного использования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в 1987 г., идентификация остеопороза проводилась на поздних стадиях, когда имелись выраженные проявления переломов костей в результате незначительной нагрузки или значительной деминерализации, позволяя без затруднений обнаружить заболевание [18]. Данные, полученные таким образом свидетельствовали в пользу того, что костная ткань содержит менее 30% соединений кальция, соответствуя длительности патологического процесса от 5 до 10 лет. Кроме того, даже очевидные изменения, в то время находились под сомнением, у врачей-радиологов не было критериев, по которым можно отличить остеопоротические изменения и остеопороз [14, 15].

Возник вопрос о том, какая степень деминерализации должна присутствовать, для того чтобы ее можно было диагностировать радиологическим способом. Объем литературы, посвященной физиологическим и патологическим процессам, был ограничен исследованиями небольшой группы ученых. Более того, F.C. McLean в начале 50-х гг. объявила, что не существует монографии, объединяющей известные науке вопросы физиологии, а имеющиеся учебники игнорировали факт наличия физиологии костной ткани. Это подтолкнуло к подробному изучению вопросов, касающихся изменений в метаболизме кальция и соответствующему влиянию на костную структуру. Исследования соединительной ткани предоставили важную информацию по коллагену, где описывалась позиция о том, что молекула располагается в жидком состоянии. Тем не менее данные о костной резорбции не расширились с момента выявления разрушительных механизмов в конце 19 в.

Но поздняя диагностика приводила к трудностям в тактике и снижала эффективность лечения. Не было единого мнения относительно того, каким образом возможно идентифицировать остеопороз без наличия переломов. При этом частота их возникновения среди пожилых пациентов повышалась, и начиная с 80-х гг. 20 в. развернулась широкомасштабная кампания по информированию общественности в вопросах, связанных с остеопорозом [12]. В значительной степени это было обусловлено желанием крупным фармацевтическими предприятиями активно внедрить на рынок препараты заместительной гормональной терапии, а также производителей молока и молочных продуктов, на фоне публикаций об безоговорочной пользе природных источников кальция.

### **Использование DXA-сканеров и опросника FRAX для диагностики остеопороза**

Значительная финансовая поддержка для повышения качества обработки изображений плотности костной ткани, привело к внедрению в рутинную практику DXA (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии). Возник вопрос о введении определенного эталона, позволяющего сказать: какая костная ткань не имеет отклонений, а где существуют патологические изменения. Для использования DXA-сканеров были признаны клинически важными ряд критериев: пол, возраст и расовое происхождение [4, 11].

Скрининговые мероприятия в отношении остеопороза, длительно имели ряд проблем, особенно из-за отсутствия строгих числительных параметров диагностики. Группа исследователей определила 4 главные диагностические категории для менопаузального остеопороза. И опираясь на данные DXA, ВОЗ дало определение остеопороза с диагностической точки зрения, которое дополняло позицию от 1990 г. о том, что «остеопороз – это болезнь, для которой характерна низкая костная масса ткани, ухудшением её микроархитектуры с повышением хрупкости и повышением риска переломов». Теперь были уставлены нормативные показатели, т.е. остеопороз устанавливается при снижении плотности кости более 2,5 стандартных отклонений от среднего значения для здоровых женщин в возрасте 20-29 лет – Т-критерий, который продолжает активно использоваться в наше время. Снижение костной прочности более 1 стандартного отклонения, но меньше чем 2,5. Тяжелой формой стали называть при отклонениях более чем на 2,5 и наличием 1 и более патологических переломов [13, 20].

Несмотря на то, что DXA признали на сегодняшний момент «золотым стандартом» диагностики остеопороза, как и большинство инструментальных методов идентификации заболеваний, имеет ряд ограничений. Они связаны с тем, что в основе лежит использование рентгеновских лучей, и у беременных женщин, и пациентов с металлоконструкциями применение данного способа находится под абсолютным запретом.

Тем не менее, DXA, несмотря на то, что является дорогостоящим методом и обеспечивает значительную лучевую нагрузку, входит в обязательный пункт специального опросника FRAX, разработанного для прогнозирования возможного риска переломов в течение ближайших 10 лет [16]. Данный инструмент помогает врачам провести оценку возможной угрозы и, используя основные пункты, скорректировать отклонения. Причина создания FRAX связана с возникшими разногласиями среди ученых в конце 20 в. Противоречия касались оптимальной оценки риска возникновения переломов при остеопорозе. Данные ВОЗ свидетельствовали о равной величине отклонений в разных отделах позвоночника. Но с введением новых диагностических методик, которые стали применяться к разным участкам скелета, выяснилось, что Т-критерий на различных участках, зачастую дает противоречивую информацию относительно распространенности остеопороза и существующих рисках патологических переломов [19]. Кроме этого, появляются данные о том, что не может применяться оценка минеральной костной прочности вне зависимости от расовой принадлежности и необходимо принимать во внимание другие факторы, такие как сопутствующие заболевания и прием медикаментозных препаратов.

### **Ультразвуковая остеоденситометрия**

Одним из ограничений повсеместного использования DXA в практике обусловлено значительными финансовыми тратами, невозможностью скринингового исследования доступного для разных возрастных категорий и времени проведения. Кроме того, все диагностические процедуры с оценкой костной прочности с помощью рентгеновских лучей могут оценить 60-80% изменчивости костной структуры. По этой причине методы диагностики с использованием количественной ультразвуковой остеоденситометрии (КУС) начали активно внедряться в практику более 20 лет назад. С помощью КУС появилась возможность определять качество костной ткани и получать информацию не только о костной прочности, но о структуре и пластичности. Более того, данная техника короче по времени, проще в использовании и дешевле,

чем DXA. В основе лежит оценка посредством применения ультразвуковой волны: ее колебаний при прохождении через кортикальный и трабекулярный слой [5, 6].

В зависимости от физических и механических свойств кости измеряется несколько параметров. Скорость звука (SOS) и широкополосное затухание ультразвука (BUA) – показатели, позволяющие судить о состоянии кортикальной и трабекулярной кости. Они отражают эластичность, плотность и жесткость кости. Взаимосвязь между качеством кости и причинами, его нарушающими, представляла исключительную важность. Преобладающим мнением было то, что плотность костной ткани связана с резистентностью костной ткани к внешним факторам. Таким образом возник вопрос: является ли сниженная плотность достаточным обоснованием переломов, в результате воздействия минимальных по силе внешних факторов? Если нет, то это подтвердило бы незначительную роль остеоденситометров как средств скрининговой оценки для профилактики переломов. После анализа данных сравнения плотности костной ткани у пациентов с наличием факторов риска переломов и без них, были сформированы выводы, что существует значительное совпадение в показателях костной плотности контрольной и основной групп. Таким образом, подчеркивалась значимость комплексного подхода к диагностике патологических отклонений в костной системе [13, 21]. Были проведены многочисленные исследования среди здоровых детей и пациентов с различными видами патологических процессов, основной целью которых являлось определение группы риска снижения костной прочности [5, 17].

Более того, представлены данные о влиянии окружающих мягких тканей на итоговые показатели ультразвуковой остеоденситометрии. Для того чтобы в практике избежать возможных ошибок, связанных с измерением, необходимо адекватно оценивать развитие подкожно-жировой клетчатки и мышечного слоя. Особую роль играют антропометрические параметры в целом, возрастные и половые характеристики [9]. Известно, что, например, в период ростовых скачков потребность в положительном балансе костной минеральной плотности приобретает незаменимое значение для удержания прочности костной ткани на должном уровне и предотвращения возможных переломов. Диагностическую процедуру выполняют на лучевой кости недоминирующей руки, левой или правой бедренной кости и правой пяточной кости.

Тем не менее, самым важным ограничением использования остеоденситометрических аппаратов являлось применение только на периферических отделах скелета: пяточная кость, проксимальные фаланги кисти, большеберцовая и лучевая кости. После создания специальных баз с параметрами костной прочности по всем отделам скелета, проблема была решена и сейчас остеоденситометрию используют в качестве скринингового метода, позволяющего заподозрить наличие патологии костной ткани.

## Заключение

Рассмотрение литературных источников по проблеме диагностики нарушений костной прочности раскрыло те трудности, с которыми сталкивались ученые при оценке изменений костной ткани. Они способствовали поиску новых методов идентификации отклонений. В настоящее время, кроме вышеизложенных способов, также активно используются такие как, МРТ (магнитно – резонансная томография) и КТ (компьютерная томография), применяющиеся для трехмерной оценки. Кроме того, особую роль играет обнаружение изменений в метаболизме костной системы с применением маркеров костного синтеза и резорбции. Использование данных показателей в лабораторных условиях позволяет распознать нарушения в костном обмене на ранних этапах и осуществлять динамический контроль течения патологического процесса.

Таким образом, на современном этапе применяется широкий спектр диагностических процедур, позволяющих определить нарушения в структуре костной системы, заподозрить и подтвердить наличие, в том числе тяжелых состояний как остеопороз.

## Литература (references)

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // *Остеопороз и остеопатии*. – 2011. – Т.2. – С. 3-6. [Lesnyak O.M. // *Osteoporosis and osteopathy*. – 2011. – V.2. – P. 3-6. (in Russian)]
2. Решетников О.А., Борсуков А.В., Толкачев А.Н. Сравнительный анализ результатов ультразвуковой денситометрии и рентгеновской абсорбциометрии периферического скелета у больных с хронической почечной недостаточностью // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. – №3. – С. 108. [Reshetnikov O.A., Borsukov A.V., Tolkachev A.N. // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2008. – N3. – P. 108. (in Russian)]

3. Рустамова У.М., Абзалова Г.Р., Умарова Р.Х. Анализ результатов инструментальных исследований у женщин при остеопорозе и остеоартрозе // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. – №4. – С. 73-75. [Rustamova U.M., Abzalova G.R., Umarova R.Kh., Valieva K.N. // *Zhurnal klinicheskoi i ehksperimental'noj ortopedii im. G.A. Ilizarova*. Journal of clinical and experimental orthopedics G.A. Ilizarov. – N4. – P. 73-75. (in Russian)]
4. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика первичного остеопороза // *Современная ревматология*. – 2011. – №1. – С. 47-52. [Smirnov A.V. *Sovremennaya revmatologiya*. Modern rheumatology. – 2011. – N1. – P. 47-52. (in Russian)]
5. Baim S., Binkley N., Bilezikian J. P. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference // *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. – 2008. – N1. – P. 75-91.
6. Baroncelli G.I. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children: Technical Characteristics, Performance, and Clinical Application // *Pediatric Research*. – 2008. – N3. – P. 220-228
7. Bijlsma AY. Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia // *Ageing Research Reviews*. – 2012. – N2. – P. 320-324
8. Binkley T.L. Methods for measurement of pediatric bone // *Revue Endocrine Metabolic Disorders*. – 2008. – V.9. – P. 95-106.
9. Bogunovic L. Measurement of bone density in the pediatric population // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2009. – N1. – P. 77-82.
10. Lees B. Differences in proximal femur bone density over two centuries. // *Lancet (London, England)*. – 1993. – N846. – P. 673-675.
11. Glüer C. 30 years of DXA technology innovations // *Bone*. – 2017. N4. – P. 7-12.
12. Grob N.G. Aging bones: A short history of osteoporosis. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press. – 2014. – 304 p.
13. Heaney R.P. Pathophysiology of osteoporosis // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 1998. – N2. – P. 255-265.
14. Herlund E., Svedbom A., Ivergard M. et al. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11657-013-0136-1/fulltext.html> (accessed 11 March 2013)
15. Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report // *Osteoporosis International*. – 1994. – N6. – P. 368-381.
16. Kanis J.A. FRAX® and its applications to clinical practice // *Bone*. – 2009. – N5. – P. 734-743.
17. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease // *Pediatrics*. – 2007. – V.119. – P. 166-174.
18. Marum G. J. Rentgenographic observations in age atrophy and osteoporosis of the spine // *Radiology*. – 1946. – N3. – P. 220-226.
19. Siris E.S. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2014. – N5. – P. 1439-1443.
20. Vasilevska V., Szeimies U., Staebler A. MRI diagnosis of Baker cyst and significance of associated medial compartment knee osteoarthritis // *Radiologic Oncology*. – 2008. – N2. – P. 51-58.
21. Zhang Z.Q., Ho S.C., Chen Z.Q. Reference values of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese adults // *Osteoporos*. – 2014. – N2. – P. 497-507.

### Информация об авторах

*Крутикова Надежда Юрьевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [krutnad@mail.ru](mailto:krutnad@mail.ru)

*Виноградова Алина Геннадьевна* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ali-8727@yandex.ru](mailto:ali-8727@yandex.ru)

*Юденкова Ольга Андреевна* – врач по спортивной медицине ОГАУЗ «Смоленский областной врачебно-физкультурный диспансер». E-mail: [olya.tikhonova.sm@gmail.com](mailto:olya.tikhonova.sm@gmail.com)

*Давыденкова Алена Сергеевна* – участковый врач-педиатр ДКБ поликлиника №4 г. Смоленска. E-mail: [krutnad@mail.ru](mailto:krutnad@mail.ru)



УДК618.19-006.2

## ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОЙ ФОРМЫ МАСТОПАТИИ

© Арабачян М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В.

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

### Резюме

**Цель.** Анализ литературы по вопросам изучения кистозной формы мастопатии и эволюции способов ее лечения.

**Методика.** Основой исследования стал обзор современной зарубежной и отечественной литературы по данной теме. В статье приведены пилотные результаты применения современных малоинвазивных методов лечения пациенток с кистозной формой мастопатии.

**Результаты.** Проведенное исследование позволило выявить тенденцию к переходу от травматичных методов лечения кист молочных желез к малоинвазивным вмешательствам, позволяющим избежать осложнений и сохранить качество жизни пациенток после лечения.

**Заключение.** Развитие маммологии как науки в целом и интервенционной маммологии в частности привело к появлению новых малоинвазивных способов лечения кист молочных желез, арсенал которых постоянно пополняется. Наиболее эффективными методами лечения являются озонотерапия и интерстициальная лазерная фотокоагуляция.

**Ключевые слова:** киста молочной железы, мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь

## EVOLUTION OF CYSTIC FORM MASTOPATHY METHODS OF TREATMENT

Arabachyan M.I., Solovyev V.I., Borsukov A.V.

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

### Abstract

**Objective.** To analyze literature on the issue of studying the cystic form of mastopathy and the evolution of its methods of treatment.

**Methods.** The study is based on a review of modern foreign and domestic literature on this issue. The article gives the pilot results of the use of modern minimally invasive methods of treatment of patients with cystic mastopathy.

**Results.** The study revealed a trend in the transition from traumatic treatment of breast cysts to minimally invasive interventions to avoid complications and preserve the quality of life of patients after treatment.

**Conclusion.** The development of mammology as a science in general and interventional mammology in particular has led to the emergence of new minimally invasive methods of treatment of breast cysts, the arsenal of which is constantly updated. The most effective methods of treatment are ozone therapy and interstitial laser photocoagulation.

**Keywords:** cyst of the breast, mastopathy, fibrocystic disease

### Введение

Заболевания молочных желез привлекали внимание врачей и ученых на протяжении многих веков. Несмотря на многочисленные продолжительные научные исследования в данной области сохраняется целый ряд проблем, связанный с ростом заболеваемости раком молочной железы [13]. Так, например, прирост рака молочной железы за последние 10 лет составил 31,2%, а у женщин репродуктивного возраста – 25,2%. Особую обеспокоенность вызывают стремительные тенденции омоложения рака данной локализации. За 10 лет отмечается рост заболеваемости у женщин в возрастной группе от 19 до 39 лет на 34% [10]. Все это заставляет искать пути снижения данных показателей, в частности своевременно выявлять и лечить предраковые заболевания молочных желез. К ним относятся, в частности, кисты молочных желез. Кистозную болезнь молочных желез стали изучать более 180 лет назад. Впервые их в своих работах описал А. Коопер (1829). Он именовал все опухоли, содержащие жидкость, термином «гидатида». Brodie (1840,

1847) под названием «серо – кистозная болезнь» описал разные типы кист, среди которых особое внимание уделял кистам с опухолевидными разрастаниями, исходящими из их стенок [6, 15].

Единая терминология в отношении гиперпластических процессов до сих пор отсутствует. В английской и скандинавской литературе большинство форм фиброно-кистозной мастопатии обозначаются как фиброаденоматоз, или же фиброаденоматоз с наличием кист или с их отсутствием. В отечественной литературе наиболее часто применяются термины «мастопатия», «фиброаденоматоз», «фиброно-кистозная мастопатия», «дисгормональная гиперплазия молочной железы», «дисгормональные заболевания молочных желез» [8].

Эволюция способов лечения кист молочной железы отражает этапы развития маммологии в целом и насчитывает более века [13]. Лекарственный арсенал и различные методики лечения фиброно-кистозной мастопатии разнообразны, что обусловлено различными патогенетическими особенностями развития заболевания. Вопрос о лечении кистозной мастопатии до настоящего времени остается спорным и часто окончательная тактика определяется лишь во время хирургического вмешательства [6].

### **Консервативные методы лечения фиброно-кистозной мастопатии**

Учитывая сложившееся изначально отношение к кистам как к внутриацинозным эпителиомам P.Reclus в 1883 г. предложил проводить двустороннюю мастэктомию. Позже, в 1895 г. он отказался от этого в пользу органосохраняющих вмешательств, пункционной биопсии с диагностической целью, динамического наблюдения. Все это в дальнейшем способствовало появлению теории о воспалительной природе кист [5]. В связи с этим, активно использовалось и применяется по сегодняшний день консервативное лечение кистозной мастопатии. Оно включает в себя использование нестероидных противовоспалительных и гормональных препаратов, растительных гомеопатических средств, комплексов витаминов. Обязательным компонентом лекарственной терапии являются седативные средства и различные препараты йода, которые положительно влияют на лютеинизирующую функцию гипофиза. Использование гормональных препаратов (андрогенов, гестогенов, антиэстрогенов) ограничено в связи с возможностью развития различных побочных эффектов и большим количеством противопоказаний. Применение в комплексной терапии препаратов, содержащих йод, витаминов и лекарственных трав оказывает положительный, однако кратковременный эффект [16].

С начала XX в. практически всем пациенткам с фиброно-кистозной мастопатией назначали 0,25% раствор калия йодида по 5 мл внутрь 1-3 раза в день. На сегодняшний день данный способ лечения считается эффективным только у пациенток с повышенной функцией щитовидной железы, проявлениями тиреотоксикоза. О роли щитовидной железы в функционировании женской репродуктивной системы знают давно. Этот факт указывает на необходимость проводить тщательное обследование щитовидной железы всем пациенткам с фиброно-кистозной мастопатией перед началом консервативного лечения для разумного подбора препаратов [6, 9].

Предложено множество комбинаций лекарственных препаратов, используемых при мастопатии. Они включают в себя такие компоненты, как тысячелистник, шиповник, крапива, фиалка трехцветная, листья подорожника, зверобой, эвкалипт, чистотел, шалфей, кукурузные рыльца, толокнянка, полынь, валериана, череда и другие [10, 11]. По данным разных авторов комплексные препараты, содержащие комбинации вышеперечисленных трав доказали свою эффективность при мастопатии, протекающей на фоне бесплодия, связанного с наличием ановуляторных циклов. Препараты, содержащие прутняк, снижают выработку пролактина в гипофизе [8].

Учитывая тот факт, что наиболее частой причиной развития фиброно-кистозной мастопатии является гиперэстроения, первыми применяемыми гормональными препаратами стали прогестагены, которые устраняют неблагоприятные эффекты, связанные с избытком уровня эстрогенов в организме женщины. Поэтому данный механизм терапии мастопатии патогенетически обоснован. Если в основе развития фиброно-кистозной мастопатии лежат какие-либо гинекологические заболевания (например, эндометриоз), то терапию лучше начинать с воздействия на данные заболевания. Консервативное лечение фиброно-кистозной мастопатии должно быть комплексным и длительным, а также этиологически и патогенетически обоснованным [2, 13].

### **Секторальная резекция молочной железы**

После того, как были изучены основные механизмы развития кистозной формы мастопатии и ее перестали воспринимать как облигатное предраковое заболевание, выяснилось, что выполнение радикальной мастэктомии является излишне радикальным, травматичным и калечащим методом

лечения [3]. На смену ей пришла секторальная резекция молочной железы, которая являлась более щадящим способом лечения кист молочной железы. Сущность метода заключается в удалении сектора молочной железы вместе с содержащейся в нем кистой. В ряде случаев секторальная резекция может использоваться как диагностический метод. Несмотря на меньшую травматичность данной операции по сравнению с мастэктомией, секторальная резекция оставляет после себя рубцы, приводящие к деформации молочной железы, которые сами по себе являются фоном для развития рака молочной железы [5, 9]. Также к недостаткам данного метода относятся необходимость использования местной анестезии, возможность возникновения кровотечения и воспалительных послеоперационных осложнений.

#### **Тонкоигольная аспирационная биопсия**

Более 100 лет назад А.А. Китер рекомендовал лечить кисты проведением пункции с последующим введением в их полость настойки калия йодида. Reclus (1883) предложил проводить пункционную биопсию с целью дифференциальной диагностики кист и плотных опухолей, которая, в свою очередь, являлась не только диагностической, но и терапевтической процедурой [8]. Однако, на сегодняшний день данный метод лечения не используется в связи с большим количеством противопоказаний и недостаточной эффективностью.

#### **Малоинвазивные методы лечения**

Отличительной особенностью современных тенденций в отношении лечения кистозной формы мастопатии является широкое внедрение новых усовершенствованных методик интервенционной радиологии, которые позволяют осуществлять различные малоинвазивные вмешательства под контролем лучевых методов визуализации [12, 15]. На сегодняшний день предпочтение отдается щадящим методикам лечения перед высокотравматичными хирургическими вмешательствами. Это связано с малоинвазивностью первых, отсутствием необходимости использования общей анестезии, отсутствием рубцовых деформаций после малоинвазивного вмешательства на молочных железах, меньшей частоте развития послеоперационных осложнений и тяжести возможных осложнений. Также следует отметить экономическую выгоду использования малоинвазивных вмешательств, что связано с сокращением времени пребывания больных в стационаре, снижением стоимости самого лечения, более эффективной трудовой, бытовой и социальной реабилитацией [7]. Технологии интервенционной радиологии имеют также ряд других дополнительных преимуществ, а именно значительно меньшее число противопоказаний, возможность неоднократного применения.

Для этих целей раньше использовалась пневмокистографию, которая помимо диагностической ценности, а именно возможности выявления внутрикистозных разрастаний, являлась также терапевтической процедурой. Введение воздуха в полость кисты в ряде случаев приводило к слипанию последних. Однако, как показал опыт, пневмокистография была эффективна лишь при однокамерных тонкостенных кистах, поэтому на сегодняшний день данный метод используется только лишь с диагностической целью [10].

Для усовершенствования способов малоинвазивного лечения кист молочной железы был разработан метод трепансклерозирующей терапии. Суть метода заключалась в следующем: над участком пальпируемого образования под местной анестезией производили трепанобиопсию иглой диаметром 0,8-1,0 см, далее производилась аспирация содержимого кистозной полости с последующим склерозированием полости 1,0 мл 76% этилового спирта. Затем пункционный канал в ткани молочной железы коагулировали для предупреждения кровотечения. Однако, возникновение грубых косметических дефектов препятствовало широкому внедрению метода в практическую медицину [12, 17].

#### **Склеротерапия кист молочной железы**

Введение Д.Г. Бельцевичем и др. (1998) 96% этилового спирта было более эффективно, но вызывало сильный болевой синдром у пациенток в момент введения препарата из-за его раздражающего действия. Механизм действия вводимых растворов таких, как спирт, йод, липоидол, тромбовар, глюкозо-спиртовой раствор, и различных синтетических клеевых композиций заключался в возможности этих веществ приводить к склерозированию стенок кистозной полости с развитием асептического воспаления и последующим их склеиванием. В результате лечения на месте кистозной полости формировался соединительнотканый рубец [8, 13]. Однако, наличие сильного болевого синдрома во время лечения и недостаточная эффективность, ограничивают применение данного метода на сегодняшний день.

В 1999 г. С.П. Прокопенко усовершенствовал методику консервативного лечения кист молочной железы путем использования синтетических клеевых препаратов на основе эфиров цианоакрилата. Данный препарат получил название «Сульфакрилат». Метод лечения кист с использованием данной клеевой композиции не оставлял после себя послеоперационных рубцов, не требовал проведения анестезии и не вызывал болевого синдрома. Однако, производство данного препарата остановлено, в связи с чем его применение невозможно [2, 17].

### **Озонотерапия**

В последние годы все более широкое применение в клинической практике лечения кист молочной железы приобретает озонотерапия [1]. История применения озона в медицине начинается с XX в. Обширные систематические исследования в области озонотерапии начались в середине 70-х гг. в Германии, когда в обычной медицинской практике появились устойчивые к действию озона полимерные материалы и удобные для использования озонаторы. Интерес к данному методу лечения усиливался по мере накопления знаний о биологическом действии озона на организм человека и сообщений из различных клиник мира об успешном использовании озона при лечении большого количества заболеваний.

Озон обладает антибактериальным, противовирусным, противовоспалительное и иммуномодулирующим действием, усиливающим микроциркуляцию. Также он способствует коррекции нарушений перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы защиты. Пациентами данное лечение переносится хорошо [1, 5, 14]. Озонотерапия – эффективный немедикаментозный метод лечения кист молочной железы, находящийся в последнее время все более широкое применение в практической маммологии. Озон – это аллотропная форма кислорода, которая является более сильным окислителем, чем сам кислород. Он представляет собой газ с резким характерным запахом. Озон обладает большим разнообразием оказываемых лечебных эффектов. Все это позволяет использовать метод озонотерапии при лечении ряда заболеваний, в частности, кист молочной железы [14]. Дезинфицирующее действие озона обуславливает большой диапазон применения данного метода в общей хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, терапии, дерматологии, при бактериальных и вирусных инфекциях [15]. Данное лечение легко переносится больными и проводится амбулаторно. На поверхности кожи и в тканях молочной железы не оставляет рубцовых изменений. Анализ литературных источников и динамического наблюдения за пациентами после лечения позволил на сегодняшний день разработать показания к данному методу лечения кист молочных желез: кистозное образование с однородным анэхогенным отражением сигнала, киста с перифокальным воспалением, киста с нагноением, рецидивирующие кисты, многокамерные кисты, серомы в зоне послеоперационного рубца. Консервативное лечение кист молочной железы с использованием пункции молочной железы под контролем УЗИ и одномоментным введением в полость озono-кислородной смеси в высоких концентрациях 40-80 мкг/мл – это высокоэффективная методика, позволяющая избежать, в ряде случаев, применения антибиотиков, а также хирургического вмешательства [3, 4].

### **Интерстициальная лазерная фотокоагуляция**

К современным методам лечения кист молочной железы относится также интерстициальная лазерная фотокоагуляция, представляющая собой воздействие на них высокоинтенсивным лазерным излучением, генерируемым диодными лазерами с длиной волны 805-980 нм. Данный метод начал применяться с 80-х годов XX в. В зарубежных клиниках данный метод начал применяться для лечения мелких фокусов рака молочной железы, размер которых был менее 2,0 см. Позднее, его стали использовать для лечения кистозной формы мастопатии [13, 17].

Первоначальная методика интерстициальной лазерной фотокоагуляции кист молочной железы, описанная в 2009 г., характеризовалась использованием нескольких пункционных игл и лазерных световодов для полипозиционного воздействия на стенки кистозной полости. Эта методика была достаточно эффективной, однако травматичной из-за введения в полость кисты нескольких игл. Позднее данный метод лечения модифицировали [16]. По новой методике, применяемой в настоящее время, в полость кисты под ультразвуковым контролем вводится всего одна пункционная игла, аспирируется содержимое кисты (направляется в лабораторию для цитологического исследования с целью морфологической верификации диагноза), далее через просвет этой же иглы проводится тонковолоконный оптический световод, после чего начинается воздействие на стенки кисты высокоинтенсивным лазерным излучением. Время воздействия – 5-7 мин. в зависимости от размера кистозной полости. После этого игла и световод вынимаются и накладывается давящая повязка на 8-12 ч. на область манипуляции. Данный метод является эффективным, безболезненным, имеется возможность проведения повторных сеансов лазерной коагуляции без нарушения качества жизни пациенток.

С 2017 г. на базе кафедры онкологии и проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета нами проведено обследование и лечение 35 пациенток с клиническим диагнозом «кистозная форма фиброзно-кистозной мастопатии» с дальнейшей оценкой эффективности лечения по данным мультипараметрической лучевой визуализации. Возраст варьировал от 23 до 59 лет. 20% пациенток были в возрасте до 30 лет (n=7), 31,4% от 31 до 44 лет (n=11), 48,6% от 45 до 59 лет (n=17). В обследуемую группу включались пациентки с кистами молочных желез диаметром 15 и более мм. Для морфологической верификации диагноза перед лечением проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия с дальнейшим цитологическим исследованием содержимого кисты. Все пациентки после получения информированного согласия обследовались по стандартному диагностическому алгоритму: УЗИ (В-режим), ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны по стандартизированной методике, рентгеновская маммография (по показаниям). После тщательного клинического и мультипараметрического обследования методами лучевой диагностики проводилось малоинвазивное лечение под УЗ-навигацией с использованием двух основных методик: интерстициальная лазерная фотокоагуляция и склеротерапия озоно-кислородной смесью. Склеротерапия озоно-кислородной смесью была проведена у 15 пациенток. При контрольном обследовании через 10 дней, 1, 3 и 6 мес. остаточной полости не было ни в одном из случаев. При интерстициальной лазерной фотокоагуляции остаточная полость была констатирована у 12% пациенток из 25 (n=2), что было связано с большим объемом кист (более 50 мм). Полость удалось ликвидировать после 2 сеанса интерстициальной лазерной фотокоагуляции.

### Заключение

Интерес к исследованию заболеваний молочных желез обусловлен рядом факторов. Во-первых, визуальной локализацией этих органов, их доступностью для осмотра и пальпации. Во-вторых, молочные железы являются частью репродуктивной системы женщины, и любые патологические состояния в них могут отражаться на детородной функции, которая является основной функцией женского организма. С появлением письменности, возможностей познания анатомии и физиологии человеческого организма этот интерес только возрастал. Активное изучение структуры молочных желез, их функции со временем привело к появлению различных классификаций болезней и теорий их этиопатогенеза. Более 180 лет назад уже имелись упоминания о кистах молочной железы, которые уже тогда воспринимались как опухоли. Отношение к кистам как к предраковым заболеваниям требовало активной тактики в отношении лечения данной патологии. Чем меньше было информации у врачей и исследователей, тем больше было сторонников более агрессивных и травматичных методов лечения кист.

С появлением теорий нейрогуморальных нарушений, приводящих к формированию кистозной формы мастопатии, теории, в основе которой лежит первоначальная закупорка млечных протоков с дальнейшим расширением его концевых отделов и формированием кистозной полости, отношение к кистам как к предраковым заболеваниям изменилось. На смену радикальной мастэктомии пришли органосохраняющие оперативные вмешательства, в частности, секторальная резекция молочной железы.

С развитием интервенционной маммологии появились современные малоинвазивные методы лечения кист молочной железы, которые характеризуются меньшей травматичностью по сравнению с классическим хирургическим методом лечения, отсутствием необходимости общего или местного обезболивания при выполнении манипуляции, отсутствием болевого синдрома и деформации молочной железы, что в конечном итоге повышает качество жизни пациенток. Однако, необходимо помнить, что наряду с малоинвазивными методами лечения кистозной формы мастопатии есть необходимость комплексного консервативного патогенетически обоснованного лечения этих пациенток, поскольку кисты являются лишь частным проявлением общего процесса.

### Литература (references)

1. Алиев М.А. Исследование воздействия озона на организм при различных путях введения // Озон – получение, применение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1997. – С. 15. [Aliyev M.A. *Ozon - poluchenie, primenenie*. Study of the effects of ozone on the body with various routes of administration. – Moscow: GEHOTAR-Media, 1997. – P. 15. (in Russian)]
2. Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 141-167. [Aleksandrov Ju.K., Mogutov M.S., Patrunov Ju.N., Sencha A.N. *Maloinvazivnaja hirurgija shhitovidnoj zhelezy*. Minimallyinvasive thyroid surgery. – Moscow: GEHOTAR-Media, 2005. – P. 141-167. (inRussian)]
3. Булынин В.И., Ермаков А.И., Глухое А.А., Машуров И.П. Применение озона в комплексном лечении хирургических заболеваний // Сборникнаучно-практическихработ. – Воронеж, 1998. – С. 15-19. [Bulynin V.I.,

- Ermakov A.I., Gluhoe A.A., Mashurov I.P. *Sbornik nauchno-prakticheskikh robot*. Collection of scientific and practical works. – Voronezh, 1998. – P. 15-19. (in Russian) ]
4. Василевская В.О., Мартынюк В.В., Пресняков В.Н. Место модифицированных мастэктомий в лечении рака молочной железы. // Юбилейный сборник научных работ онкологического диспансера Санкт-Петербурга. – СПб, 1996. – С. 146-150. [Vasilevskaja V.O., Martynjuk V.V., Presnjakov V.N. *Jubileyniy sbornik nauchnich robot onkologicheskogo dispansera Sankt-Peterburga*. Jubilee collection of scientific papers of the St. Petersburg Oncology Dispensary. – St.-Petersburg, 1996. – P. 146-150. (in Russian)]
  5. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы // Вопросы Онкологии. – 1990. – №5. – С. 540-545. [Vishnjakova V.V. *Voprosi Onkologii*. Questions of Oncology. – 1990. – N5. – P. 540-545. (in Russian)]
  6. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Библиотека врача-специалиста. – Москва, 2018. – С. 20-25. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnoj zhelezy. Biblioteka vracha-specialista*. Benign breast disease. Library of a specialist doctor. – Moscow, 2018. – P. 20-25. (in Russian)]
  7. Канцалиев А. Л. Эффективность препаратов мастодион Н и веторон в схемах лечения дисгормональной патологии молочных желез // Маммология. – 1998. – №4. – С. 35-39. [Kancaliev A. L. *Mammologija*. Mammology. – 1998. – N4. – P. 35-39. (in Russian)]
  8. Макаренко Н.П. Фиброзно-кистозная болезнь // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, N13. – С. 875-877. [Makarenko N.P. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2005. – V.13, N13. – С. 875-877. (in Russian)]
  9. Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Горячева Л.А. и др. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез и клинкорентгенологическая оценка результатов лечения // Маммология. – 1996. – N4. – С. 15-19. [Pinhosevich E.G., Burdina L.M., Gorjacheva L.A. i dr. *Mammologija*. Mammology. – 1996. – N4. – P. 15-19. (in Russian)]
  10. Русанов К.В. Лазерная интерстициальная термотерапия: современное состояние и перспективы использования для лечения новообразований молочной железы // Маммология. – 1997. – №1. – С. 9-18. [Rusanov K.V. *Mammologija*. Mammology. – 1997. – N1. – P. 9-18. (in Russian)]
  11. Швецова О.Б. Возможности применения препарата прожестожеля у больных с мастопатией / Гинекология. – 2000. – Т.2, №5. – С. 148-150. [Shvecova O.B. *Vozmozhnosti primenenija preparata prozhestozheljau bol'nyh s mastopatiej* // *Ginekologija*. Opportunities for the use of progestogen in patients with mastopathy. // Gynecology – 2000. – V.2, N5. – P. 148-150. (in Russian)]
  12. Astley C. Illustrations of the diseases of the breast and their treatment. – London, 1829. – 49 p.
  13. Delgado J., Wong R., Regalado C.P., Noriega A. Subcutaneous ozone therapy in the treatment of simplex herpes // Second International symposium on Ozone Applications. – Havana, Cuba, 1997. – P. 62.
  14. Velpeau D. Traite des maladies du sein. – Paris, 1858. 105 p.
  15. Viebah R. The biochemical process underlying ozonotherapy // *Ozonarichten*. – 1985. – N4. – P. 1831.
  16. Gomer C.G. Photodynamic therapy in the treatment of malignancies // *Journal of Hematology*. – 1989. – N26. – P. 27-34.
  17. G. de La Tourette. *Revue de chirurgie*. – Paris, 1893. – 398. p.

### Информация об авторах

*Арабачян Мариам Иличовна* – аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: arabachyanmariam@mail.ru

*Соловьев Владимир Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: onkol@smolgm.ru

*Борсуков Алексей Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные манипуляции» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bor55@yandex.ru

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*УДК 615.454.1:615.07***АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ПРОГНОЗЫ ЕГО РАСШИРЕНИЯ****© Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Евсеев А.В., Михеева А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Изучение ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Российской Федерации.

**Методика.** Проведен контент-анализ, изучен ассортимент интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации на 13.09.2018 г.

**Результаты.** На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно ограниченное количество лекарственных форм, предназначенных для интраназального использования, что в очередной раз указывает на необходимость внедрения новых методов доставки лекарственных веществ, а также на проблемы, связанные с развитием инновационных научных разработок в данной области фармации.

**Заключение.** Учитывая широкий интерес к новым неинвазивным методам доставки лекарств и потенциальным преимуществам интраназального пути введения, ожидается, что в ближайшем будущем новые интраназальные лекарственные формы будут активно завоевывать фармацевтический рынок.

*Ключевые слова:* интраназальные лекарственные формы, фармацевтический рынок, контент-анализ, назальные лекарственные формы, интраназальный способ доставки

**ANALYSIS OF THE RANGE OF INTRANASAL DOSAGE FORMS AND FORECASTS ON ITS EXPANSION****Gladkaya Y.V., Losenkova S.O., Evseev A.V., Mikheeva A.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the range of intranasal dosage forms registered in the Russian Federation.

**Method.** Content analysis is carried out; the range of intranasal dosage forms registered in the State register of medicines of the Russian Federation for 13.09.2018 is studied.

**Results.** The pharmaceutical industry currently produces a fairly limited number of dosage forms for intranasal use. This suggests the need to introduce new methods of drug delivery, as well as the problems associated with the development of innovative scientific innovations in this field of pharmacy.

**Conclusion.** Given the widespread interest in new non-invasive drug delivery methods and the potential benefits of the intranasal route of administration, it is expected that new intranasal dosage forms will actively conquer the pharmaceutical market in the near future.

*Keywords:* intranasal dosage forms, pharmaceutical market, content analysis, nasal dosage forms, intranasal delivery method

**Введение**

Интраназальный способ введения известен уже достаточно давно и до недавних пор расценивался лишь как способ местного лечения заболеваний полости носа. Однако в настоящее время его все

чаще рассматривают как перспективный и удобный путь доставки в организм многих лекарственных средств, оказывающих резорбтивное действие. Это и не удивительно: данный способ введения имеет ряд преимуществ, и может быть использован для введения препаратов, выпускаемых только в форме инъекционных растворов. Лекарственное средство не будет метаболизироваться в печени, так как через эпителий носовой полости, который обильно кровоснабжается, оно поступит непосредственно в кровь. Кроме того, по сравнению с инъекционными лекарственными формами, данный способ менее травматичен, не требует участия медицинского персонала и специальной подготовки. Использование интраназальных лекарственных форм (ЛФ), прежде всего, с целью лечения церебральных патологий, является перспективным направлением в медицине и фармации.

Цель работы – изучение ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Российской Федерации.

## Методика

В рамках данной работы проведен контент-анализ, изучен ассортимент интраназальных ЛФ, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации на 13.09.2018 г.

## Результаты исследования и их обсуждение

В течение нескольких десятилетий медицинское и фармацевтическое сообщество проявляет особый интерес к интраназальным лекарственным формам как к новому способу неинвазивной доставки медикаментов [6]. Слизистая оболочка носа обладает рядом значительных преимуществ, связанных с анатомическими и гистологическими особенностями её строения, что может быть использовано для методик целевой доставки лекарственных препаратов в ткани мозга и различные системы организма [11]. Все это в очередной раз подтверждает актуальность данной темы и необходимость поиска новых методик и решения вопросов в данной области фармации и медицины.

Основными функциями носовой полости человека являются дыхание и обоняние. Помимо этого она обеспечивает важную защитную функцию, фильтруя и задерживая на своей поверхности чужеродные частицы, а также подогревая воздух, который далее будет поступать в нижние дыхательные пути.

На поверхности носовой полости расположены слизистая оболочка и волосы, участвующие в обеспечении фильтрующей функции носа. Более того, мукоцилиарный клиренс, иммунологическая активность и метаболизм эндогенных веществ также являются важными функциями, которые выполняются носовыми структурами. Полость носа человека имеет общий объем 15-20 мл и общую площадь поверхности приблизительно 150 см<sup>2</sup> [9].

Кровоснабжение полости носа осуществляют передняя и задняя решетчатые артерии (ветви внутренней сонной артерии) и крылонёбная артерия (ветвь верхнечелюстной артерии), которая является основным источником кровоснабжения [12]. Кожа внешнего носа и слизистая оболочка полости носа имеет поверхностную и глубокую сетку лимфатических сосудов, которые соединяются с пространством головного мозга.

Несмотря на то, что слизистая оболочка носа играет важную роль при выполнении защитных функций, она также может выступать в качестве барьера для проникновения лекарственных препаратов, т.к. обладает развитой ферментной системой. Это способствует тому, при разработке новых интраназальных медикаментов на первый план начинают выходить вопросы, связанные с внесением ингибиторов ферментов в состав препаратов. Активное использование ингибиторов пептидаз позволило расширить ассортимент средств, содержащих белковые и пептидные молекулы [10]. Кроме того, для предотвращения ферментативной деградации лекарственных средств, содержащих лейцин, энкефалины и соматотропин, используют бацитрацин, амастатин, пуромидин. Также для ингибирования ферментов носовых оболочек можно применять усилители абсорбции. В качестве примера можно привести использование динатрий этилендиаминтетраацетата, усилителя абсорбции, который уменьшает ферментативную деградацию пептида ( $\beta$ -sheet breaker peptide НРУD), используемого для лечения болезни Альцгеймера [7].

Интраназальный способ доставки лекарственных препаратов позволяет достичь значительных результатов в терапии. Прежде всего, это обусловлено наличием развитой сосудистой сети и



высокой проницаемостью оболочек носовой полости, отсутствием эффекта первого прохождения через печень, защитой препарата от агрессивного воздействия желудочно-кишечного тракта, высокой биодоступностью, быстротой развития системного эффекта, а также удобством и легкостью применения, следовательно, высокой комплаентностью [8]. На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно ограниченное количество лекарственных форм, предназначенных для интраназального использования [1]. К ним можно отнести: капли, спреи, аэрозоли, мази (гели, собственно мази, кремы, линименты).

Интраназальные лекарственные формы представляют большой интерес для фармацевтической отрасли не только с технологической, но и с экономической точки зрения. Постепенное расширение рынка интраназальных лекарственных средств в Российской Федерации и стремительное за рубежом обусловлено: ростом спроса на альтернативные способы доставки медикаментов; увеличением внимания к педиатрическим и гериатрическим пациентам; ростом потребностей в легком администрировании; повышением спроса на медицинские технологии, позволяющие оказывать медицинскую помощь на дому; распространением практики самообслуживания в области здравоохранения. Другие факторы, влияющие на этот рынок, включают в себя активное исследование, разработку и внедрение новых технологий и устройств доставки лекарств, попытки увеличения скорости достижения терапевтического эффекта, перевод некоторых пероральных препаратов в интраназальные лекарственные формы [3].

Проведенный анализ номенклатуры интраназальных ЛФ показал, что по данным государственного реестра лекарственных средств РФ (ГРЛС РФ) на 13.09.2018 г. ассортимент интраназальных лекарственных форм включает 450 наименований, среди которых 55% относится к препаратам российского производства. Зарубежные производители представлены компаниями из 29 стран, доли которых распределились следующим образом: Германия – 21,7% от общего числа наименований; Франция, Израиль, Индия – по 6,3%; Швейцария, Хорватия – по 5,8% и на долю других стран – 47,8%. (рис. 1).

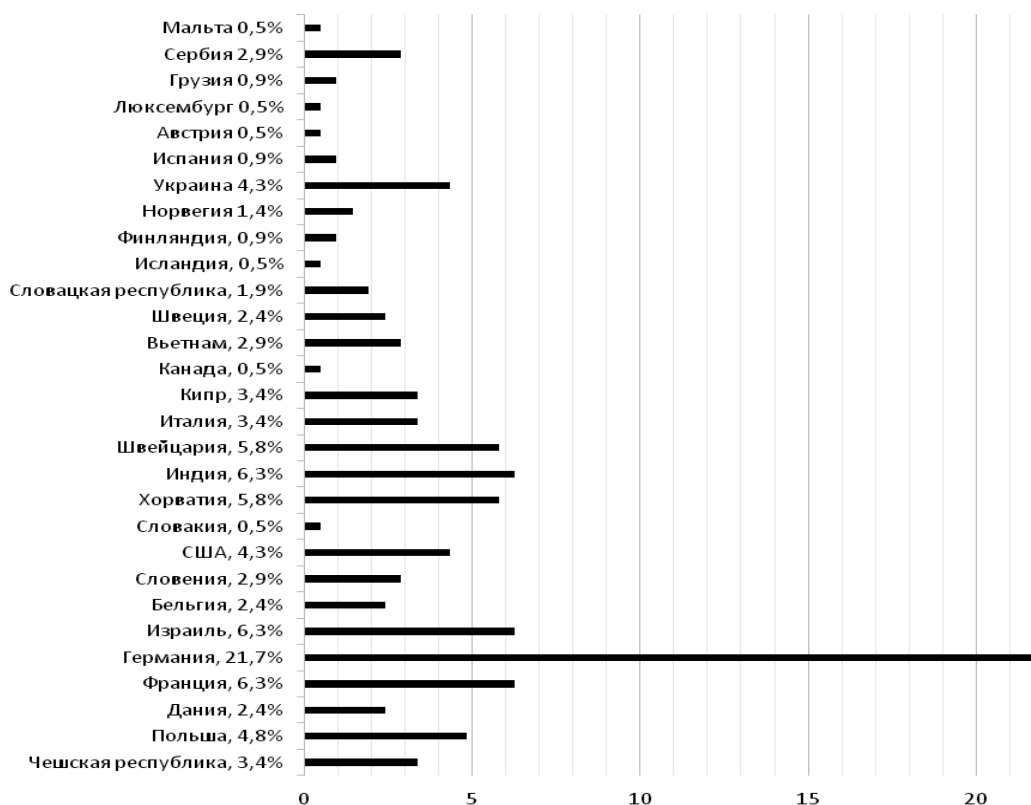


Рис. 1. Зарубежные страны – производители интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в РФ

Существенной характеристикой товарного ассортимента исследуемой группы выступает их анализ по видам лекарственных форм. Всего выявлено пять зарегистрированных назальных

лекарственных форм, из которых 1,33% представлены в форме аэрозоля, 1,33% – гели, 6% – мази, 36% – капли и 55,33% – спреи. (рис. 2).

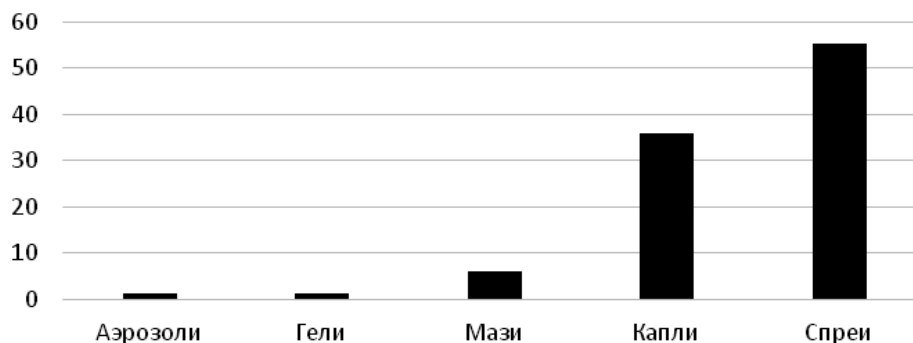


Рис. 2. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств

В ассортименте аэрозолей из 6 зарегистрированных препаратов, на долю морской воды приходится 66,6%, 16,6% – на долю беклометазона и 16,6% – на долю других действующих веществ.

Чтобы дать наиболее полную характеристику ассортимента интраназальных лекарственных форм, были проанализированы основные действующие вещества, входящие в состав спреев и получены следующие данные: всего зарегистрировано 249 наименований интраназальных спреев. Из них на долю спреев с действующим веществом «Ксилометазолин» – 26,9%, с «Оксиметазолином» – 16%, «Беклометазоном» – 4,4%, и на долю всех других действующих веществ приходится 52,7%. (рис. 3).

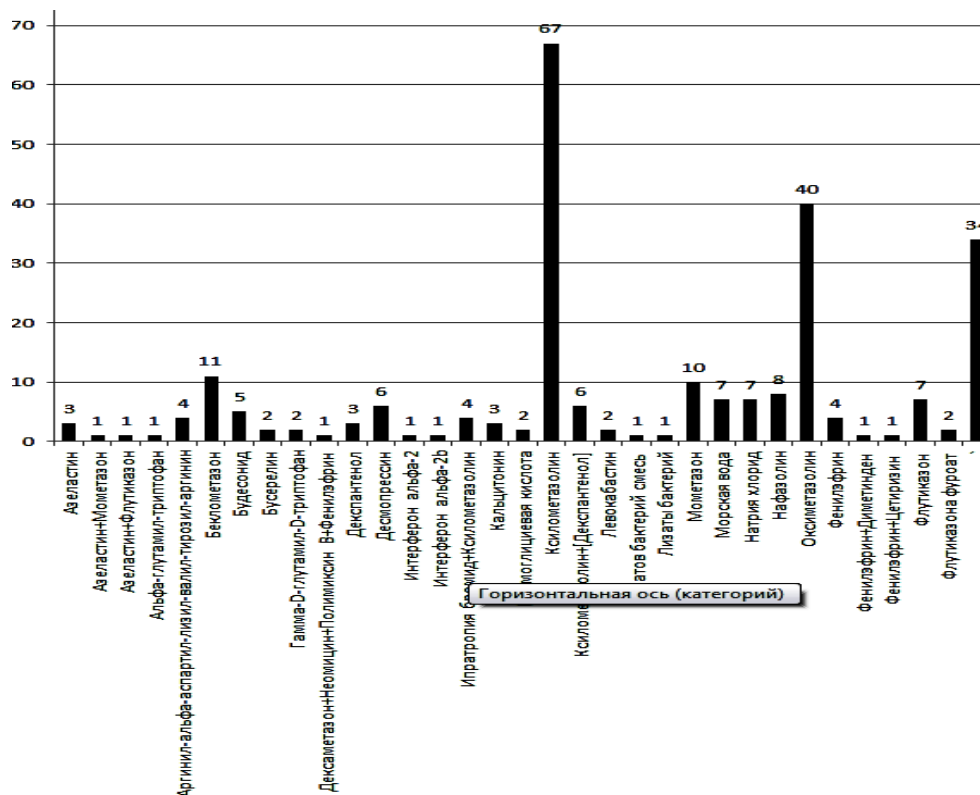


Рис. 3. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных средств в форме спрея, представленных в Государственном реестре лекарственных средств

В ассортименте назальных мазей из 27 зарегистрированных препаратов: 55,5% приходится на долю «Диоксотетрагидрокси тетрагидронафталина», 11,1% – «Мупироцин», по 3,7% «Интерферон

альфа-2b+Лоратадин» и «Эвкалипта прутовидного листьев масло+[Рацементол]» и 25,9% на долю других лекарственных форм с комплексным комбинированным составом. (рис. 4)

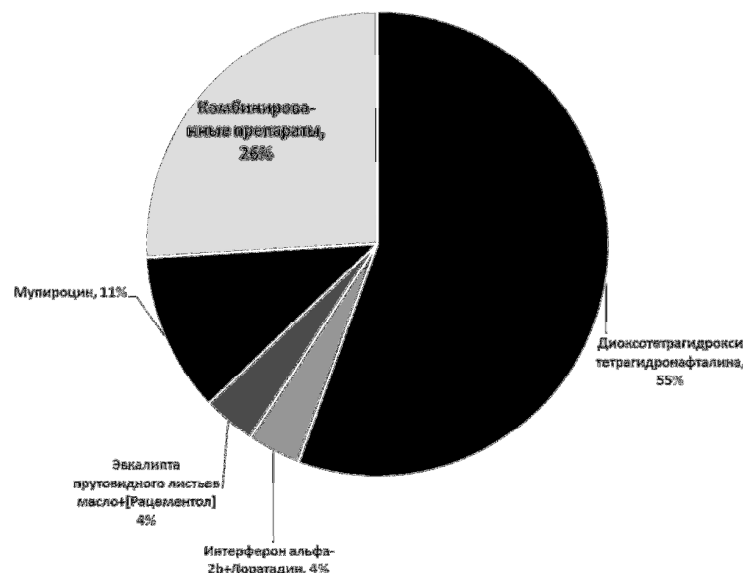


Рис. 4. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных средств в форме мазей, представленных в Государственном реестре лекарственных средств

Среди представленных лекарственных форм особый интерес представляют интраназальные гели. В соответствии с данными Государственной фармакопеи РФ XIII издания, гели – это мази, в которых для получения основы используются гелеобразователи природного и синтетического происхождения. Они обладают упругоэластичной консистенцией и способны сохранять свою форму. Основными преимуществами гелей являются: пролонгированное действие, наличие увлажняющего действия на слизистую оболочку, гипоаллергенность, высокая биодоступность, выраженное системное действие, не оставляют следов при нанесении.

Важную роль в фармацевтической практике производства гелей играют гидрогели. Опираясь на название данного варианта гелевых структур, можно сделать вывод о том, что основной их состава является вода очищенная. Гидрогели обладают высокой степенью биосовместимости и считаются одними из наиболее оптимальных лекарственных форм, предназначенных для нанесения на поверхность слизистых оболочек [14].

Ядром гидрогелей является полимерная система, которая может быть сформирована в результате физического или химического сшивания гомополимеров или сополимеров, которые при взаимодействии с водной фазой набухают. Гидрогели - трехмерная комплексная система, сетчатая структура полимера которой обладает способностью связываться с большим количеством воды или иного растворителя. Пористая природа данной формы позволяет осуществлять удерживание активного препарата и коллоидных частиц в связанном состоянии [13]. В зависимости от состава и консистенции гидрогели проявляют различные реологические свойства и отличаются по степени устойчивости системы.

Существует огромное количество гелеобразователей, которые позволяют осуществить производство гелей с заранее заданными реологическими и консистентными свойствами. На сегодняшний день особое место среди всего разнообразия гелеобразующих компонентов в фармации и косметологии занимают карбополы. Данные продукты удобны и просты в применении, а также не требуют использования сложного оборудования в процессе производства, что делает их применение оптимальным решением для изготовления различных рецептур [11].

На сегодняшний день в России зарегистрировано всего 8 лекарственных препаратов, лекарственная форма которых представляет собой назальный гель. Большинство представленных на рынке лекарственных средств данной группы относится к препаратам, производимым зарубежными фармацевтическими компаниями, 80% в частности, Варшавским фармацевтическим заводом Польфа АО (Польша) и Новартис Консьюмер Хелс С.А. (Швейцария). Два лекарственных средства представлены 20% российскими производителями: Виброцил® (АО

«ГлаксoСмитКляйн Хелскер») и Ринорус® (Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий ОАО «Синтез»).

На российском фармацевтическом рынке Ринорус® и Галазолин®, действующим веществом в которых является ксилометазолин, зарегистрированы в двух дозировках: 0,1% и 0,05%. Отличительной особенностью препарата Галазолин® является то, что для его упаковки используются флаконы и полиэтиленовые флаконы с дозирующим устройством, что обуславливает его некоторые преимущества перед препаратом Ринорус®, который помещен в алюминиевые тубы. (рис. 5).

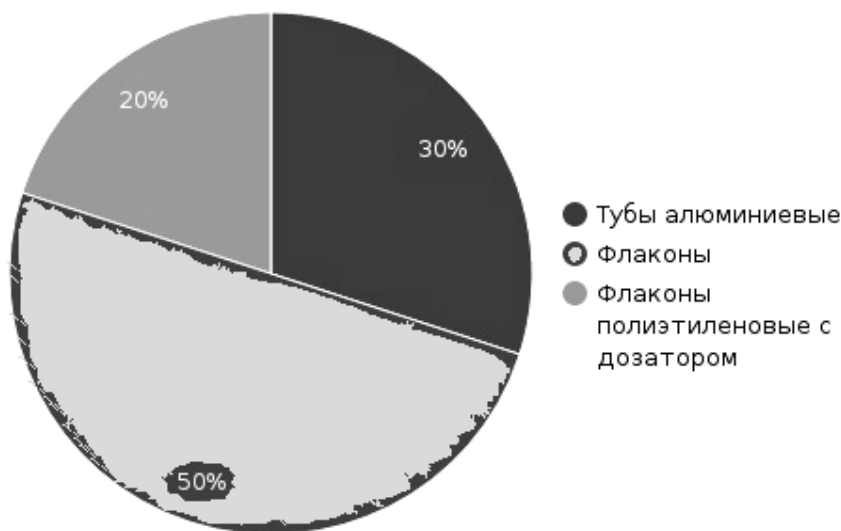


Рис. 5. Типы упаковок, используемых при производстве интраназальных гелей

Противоаллергическое средство Виброцил® (АО «ГлаксoСмитКляйн Хелскер») выпускается как отечественными, так и зарубежными производителями (Новартис Консьюмер Хелс С.А.). Действующим началом данного препарата является комбинация из диметиндена и фенилэфрина. Упаковкой для него служат алюминиевые тубы. Из всех предложенных интраназальных гелей в перечень ЖНВЛП входят 80% – это те лекарственные средства, действующим веществом которых является ксилометазолин, относящийся к альфа-адреномиметикам.

Объем глобального рынка интраназальных лекарственных препаратов в 2018 г. был оценен в 48,1 миллиарда долларов США, что составляет порядка 3,2% от суммарной доли общемирового рынка лекарственных препаратов, который в 2018 г. составил 1,5 трлн. долларов США. На основании отчетов научных центров, осуществляющих фармакоэкономические исследования, данный показатель для интраназальных форм в течение прогнозируемого периода (2018-2026 гг.) может увеличиться на 6,3% [4]. При этом, основным стимулирующим фактором, по мнению экспертов, служит повышение уровня осведомленности медицинских работников и пациентов о преимуществах данного способа доставки медикаментов. Однако, существует также ряд параметров, которые приводят к снижению степени распространения методики: гистологическая токсичность и меньшая площадь абсорбции по сравнению с пероральными препаратами.

Региональный рынок интраназальных систем доставки лекарственных средств играет важную роль в лекарственном обеспечении в Северной Америке, Латинской Америке, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе, на Ближнем Востоке и в Африке, по данным Coherent Market Insights. По оценкам экспертов, в Северной Америке рынок интраназальных лекарственных форм в 2017 г. занял лидирующее положение среди всех представленных вариантов доставки медикаментов. Факторы, связанные с ростом присутствия Северной Америки на рынке интраназальных лекарственных форм, стимулируют местных производителей к проведению исследований и созданию новых научных разработок, что позволяет получить новые комбинации лекарственных препаратов и инновационных систем доставки [3]. Ожидается, что наибольший прирост в области интраназальных форм доставки в течение прогнозируемого периода будет наблюдаться в Азиатско-Тихоокеанском регионе, что связывают с густонаселенностью, перераспределением общемировых экономических и фармацевтических ресурсов, а также широким распространением заболеваний, при лечении которых наиболее рациональным способом доставки лекарственных

препаратов будет служить интраназальный путь. Например, согласно Journal of Allergy and Clinical Immunology, распространенность астмы в развитых странах Азиатско-Тихоокеанского региона, таких как Китай, Япония и Сингапур достигает 12,4%. Ключевые игроки фармацевтического рынка нацелены на больший пул пациентов в этом регионе, чем в «классическом» регионе, охватывающем Северную Америку и Европу [3]. Основными производителями на рынке интраназальных систем доставки лекарств являются: Merck & Co; GlaxoSmithKline plc; AstraZeneca plc; Johnson & Johnson; Pfizer Inc.; Baxter International Inc.; Valeant Pharmaceuticals International Inc.; Becton Dickinson Company; Novartis AG [4].

## Заключение

Учитывая широкий интерес к новым неинвазивным методам доставки лекарств и потенциальным преимуществам интраназального пути введения, ожидается, что в ближайшем будущем новые интраназальные лекарственные формы будут активно завоевывать фармацевтический рынок. Планируется создание не только препаратов для лечения острых и хронических заболеваний, но и новых интраназальных вакцин. Возможна разработка лекарственных форм, которые будут использованы для целевой доставки препаратов в головной мозг, что позволит достичь быстрого развития терапевтического эффекта в ЦНС в совокупности со снижением вероятности развития различных нежелательных лекарственных реакций. Однако, следует учитывать, что интраназальный путь доставки медикаментов имеет ряд ограничений, которые необходимо преодолеть, чтобы обеспечить широкомасштабное внедрение новых методик неинвазивной доставки лекарственных веществ.

Физиологические особенности организма, физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, являются наиболее важными факторами, определяющими степень развития терапевтического эффекта интраназальных лекарственных форм. Использование пролекарств, ферментативных ингибиторов, усилителей абсорбции, мукоадгезивных систем доставки лекарств и новых фармацевтических составов в настоящее время можно отнести к наиболее перспективным стратегиям развития данной области фармации.

## Литература (reference)

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание. Общая Фармакопейная Статья. 1.4.1.0008.15 Мази. – Москва, 2015. – 1292 с. [*Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdanie. Obshchaya Farmakopejnaya Stat'ya. 1.4.1.0008.15 Mazi.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. General Pharmacopoeia Article.1.4.1.0008.15 Ointment. – Moscow, 2015. – 1292 p. (in Russian)]
2. Мука Б., Зирко А., Демин М. Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей // Фармацевтическая отрасль. – 2018. – №1(66) – С. 110-113. [Muca B., Zirko A., Demin M. *Farmaceuticheskaya otrasl'.* Pharmaceutical industry. – 2018. – N1(66) – P. 110-113. (in Russian)]
3. Рынок интраназальных лекарственных форм – глобальный анализ, размер, доля, рост, тенденции и прогнозы 2013-2019 гг. // <https://www.transparencymarketresearch.com> URL: <https://www.transparencymarketresearch.com/intranasal-drug-delivery-applications.html> (дата обращения: 30.08.2018). [*Rynok intranazal'nyh lekarstvennyh form – global'nyj analiz, razmer, dolja, rost, tendencii i prognozy 2013-2019 gg.* Intranasal dosage form market – global analysis, size, share, growth, trends and forecasts in 2013-2019. (in Russian)]
4. Рынок интраназальных лекарственных форм – прогнозы на 2021 год // <https://www.marketsandmarkets.com> URL:<https://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/nasal-drug-delivery-technology.asp> (дата обращения: 15.09.2018). [*Rynok intranazal'nyh lekarstvennyh form – prognozy na 2021 god.* Intranasal dosage form market – global analysis, size, share, growth, trends and forecasts in 2021. (in Russian)]
5. Производство мягких лекарственных форм // <http://intranet.tdmu.edu.ua> URL: [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/lik\\_tex/classes\\_stud/ru/pharm/prov\\_pharm/ptn/.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/lik_tex/classes_stud/ru/pharm/prov_pharm/ptn/.htm) (дата обращения: 10.10.2018). *Proizvodstvo mjagkih lekarstvennyh form.* Production of soft dosage forms. (in Russian)]
6. Ali Akhtar, Prajapati Sunil Kumar, Devendra Singh et al. Enhanced bioavailability of drugs via intranasal drug delivey system // International Research Journal of Pharmacy. – 2012. – P. 68-74.
7. Costantino H.R., Illum L., Brandt G. et al. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects // International Journal of Pharmaceutics. – 2007. – V.337. – P. 1-24.

8. Dhakar Chand Ram, Non-invasive systemic drug delivery via nasal route: A Review // African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy. – 2011. – V196, N2(1). – P. 114-144.
9. Gosau M., Rink D., Driemel O., Draenert F.G. Maxillary sinus anatomy: a cadaveric study with clinical implications // Anatomical Record. – 2009. – V.292. – P. 352-354
10. Jadhav R.K., Gambhire M.N., Shaikh I.M. et al, Nasal Drug Delivery System-Factors Affecting and Applications // Bentham Science Publishers Ltd. – 2007. – V.2, Iss.1. – P. 27-38.
11. Katdare A., Chaubal M.V., Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems // Taylor and Francis Group, Limited liability company, USA. – 2006. – N441. – P. 37-44.
12. Kushwaha K.S, Keshari R.K, Rai A.K. Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – N1(07). – P. 21-28.
13. Biomedical and Pharmaceutical Polymers // <https://www.pharmpress.com> URL: <https://www.pharmpress.com/product/9780853697305/biomedical-and-pharmaceutical-polymers> (дата обращения: 20.09.2018).
14. Essentials of Pharmaceutics // <https://www.pharmpress.com> URL: <https://www.pharmpress.com/product/9780857110725/essentials-of-pharmaceutical-chemistry-ebook> (дата обращения: 20.09.2018).

### **Информация об авторах**

*Гладкая Юлия Владиславовна* – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [jennylofer.93@mail.ru](mailto:jennylofer.93@mail.ru)

*Лосенкова Светлана Олеговна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [lozenkova-so@mail.ru](mailto:lozenkova-so@mail.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)

*Михеева Анна Витальевна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anuliksolnce@rambler.ru](mailto:anuliksolnce@rambler.ru)

УДК 615.07:615.014.047

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА ИЗ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ГЕЛЯ МЕТОДОМ ДИАЛИЗА

© Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О.

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

### Резюме

Разработка новых интраназальных лекарственных форм, позволяющих обеспечивать общее системное действие на организм, в частности, с антиоксидантной, антигипоксантной и нейротропной активностью является актуальным направлением в фармацевтической практике и комбинированной терапии острых ишемических нарушений головного кровообращения.

**Цель.** Исследовать степень высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината из 2,5% интраназальных гелей, изготовленных в лабораторных условиях с применением различных гелеобразователей.

**Методы.** Биофармацевтическое исследование *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану с последующим определением вещества в диализате спектрофотометрически при определенной длине волны. Объектами исследования служили гелевые композиции с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом (мексидол), приготовленные согласно технологической схеме, разработанной авторами с применением магнитной мешалки и источника низкочастотного ультразвука, используемого для обеспечения стерильности. Полученные данные статистически обработали в программе «Statgraphics Plus 5.0».

**Результаты.** Авторы определили степень высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината из трёх различных гелевых композиций. По полученным данным построили кинетические кривые высвобождения и провели их анализ, на основании которого, выбрали оптимальный состав гелевой композиции.

**Заключение.** Среди разработанных составов наиболее оптимальным с точки зрения степени высвобождения является: Мексидол 2,5, Натрия метабисульфит 0,5, Карбопол 940 4,0, Натрия гидроксид 0,1М 4,6, Поливиниловый спирт 1,0, Воды очищенной до 100,0.

**Ключевые слова:** интраназальная лекарственная форма, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, интраназальный гидрогель, гелеобразователи, биофармацевтический метод *in vitro*, биофармацевтическое исследование.

## BIOPHARMACEUTICAL STUDY OF THE DEGREE OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE FROM INTRANASAL GEL BY DIALYSIS

Gladkaya Y.V., Losenkova S.O.

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

### Abstract

The development of new intranasal dosage forms, allowing to provide a general systemic effect on the body, with antioxidant, antihypoxant and neurotropic activity in particular is a relevant area in pharmaceutical practice and combined therapy of acute ischemic disorders of cerebral circulation.

**Objective.** To study the degree of release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate from 2.5% intranasal gels made in laboratory conditions using various gelling agents.

**Methods.** *In vitro* biopharmaceutical study by dialysis through a semi-impermeable membrane with subsequent determination of the dialysate substance was performed spectrophotometrically at a specific wavelength. The objects of the study were gel compositions with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Mexidol) prepared according to the technological scheme developed by the authors using a magnetic stirrer and ultrasound. The obtained data were statistically processed with the "Statgraphics Plus 5.0" program.

**Results.** The authors determined the degree of release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate from three different gel compositions. According to the data obtained, the kinetic release curves were constructed and analyzed, based on which, the optimal gel composition was selected.

**Conclusion.** Among the formulations developed, the most optimal in terms of the degree of release are: Mexidol 2.5, Sodium metabisulfite 0.5, Carbopol 940 4.0, Sodium hydroxide 0.1 M 4.6, Polyvinyl alcohol 1.0, Purified Water to 100.0.

**Keywords:** intranasal dosage form, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, intranasal hydrogel, gelling agents, biopharmaceutical dialysis method, biopharmaceutical study

## Введение

В течение нескольких десятилетий медицинское и фармацевтическое сообщество проявляет особый интерес к интраназальным лекарственным формам как новому способу неинвазивной доставки медикаментов [5]. Слизистая оболочка носа обладает рядом значительных преимуществ, связанных с анатомическими и гистологическими особенностями её строения, что может быть использовано для методик целевой доставки лекарственных препаратов в ткани мозга и различные системы организма [7].

Мексидол – отечественный препарат, производное 3-оксипиридина, антиоксидант и мембранопротектор с чрезвычайно широким спектром фармакологической активности, в основе которой лежит способность влиять на универсальные механизмы регуляции функциональной и метаболической активности клеток. Мексидол умеренно опасен при поступлении внутрь, малотоксичен при парентеральном введении, обладает кумулятивным действием, не оказывает раздражающего действия на слизистые носоглотки, вызывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз [2]. На данный момент мексидол зарегистрирован в лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,125, раствор для инъекций 5% для внутримышечного и внутривенного введения. Для таблетированной формы препарата характерна более низкая биодоступность, прохождение через желудочно-кишечный тракт, тогда как, основным недостатком инъекционного способа введения является болезненность в месте введения, необходимость присутствия медицинского персонала и ряд других.

Высокая чувствительность нервной ткани к нарушениям кровоснабжения и относительно легкая поражаемость ее сосудистой системы объясняет причину частых циркуляторных расстройств функций головного мозга. Большая частота поражений мозга и высокая летальность, тяжесть течения и частота инвалидизации населения делает проблему комбинированной терапии острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, а также реабилитации больных, перенесших инсульт, важнейшей и социально значимой.

Разработка новых интраназальных лекарственных форм, позволяющих обеспечивать общее системное действие на организм, в частности, с антиоксидантной, антигипоксантажной и нейротропной активностью является актуальным направлением в фармацевтической практике. На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно ограниченное количество лекарственных форм, предназначенных для интраназального использования [5]. К ним можно отнести: капли, спреи, аэрозоли, мази (гели, собственно мази, кремы, линименты).

Среди представленных лекарственных форм особый интерес представляют интраназальные гели. В соответствии с данными Государственной фармакопеи РФ XIII издания, гели – это мази, в которых для получения основы используются гелеобразователи природного и синтетического происхождения [1]. Они обладают упругопластичной консистенцией и способны сохранять свою форму. Основными преимуществами гелей являются: пролонгированное действие, наличие увлажняющего действия на слизистую оболочку, гипоаллергенность, высокая биодоступность, выраженное системное действие, не оставляют следов при нанесении.

Биофармацевтические эксперименты *in vitro* позволяют решить ряд существенных вопросов, связанных с установлением фармацевтических факторов, влияющих на скорость и полноту высвобождения действующего вещества из разрабатываемой лекарственной формы. В свою очередь, быстрая и полная высвобождаемость в экспериментах *in vitro* дает основание предполагать высокую биодоступность в экспериментах *in vivo*.

При создании мягких лекарственных форм изучение биофармацевтических показателей позволяет определить роль вспомогательных веществ (формообразователей, пластификаторов и т.д.) в фармакотерапевтической активности лекарственных препаратов.



Цель исследования – провести сравнительное биофармацевтическое изучение различных композиций гидрогелей.

### Методика

Объектами исследования являлись изготовленные на основании данных проведенного обзора литературы гелевые композиции с мексидолом, состав которых представлен в табл. 1. При выборе гелеобразователей учитывали, следующие основные требования: биосовместимость со слизистыми оболочками и кожей, химическая индифферентность по отношению к веществам, входящим в состав, обеспечение необходимой биодоступности лекарственного средства при его минимальной концентрации, соответствие по формообразующим свойствам, микробная чистота, отсутствие запаха, цвета и вкуса [3]. Кроме того, для всех выбранных гелеобразователей характерно: безопасность, отсутствие раздражающего эффекта на слизистые оболочки, полная биодеградация, разрыхляющие действие на эпителий слизистой оболочки носа, стабильность.

Таблица 1. Составы гелевых композиций с мексидолом для проведения биофармацевтического исследования методом диализа

Компоненты, г	Составы гелевых композиций		
	№1	№2	№3
Мексидол, ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»	2,5	2,5	2,5
Натрия метабисульфит	0,5	0,5	0,5
Поливиниловый спирт	-	1,0	-
Нипагин	1,0	-	1,0
Карбопол-940	-	4,0	-
Альгиновая кислота	3,0	-	-
Хитозан	-	-	4,0
Натрия гидроксид 0,1М	-	4,6	-
Кислота хлористоводородная 0,1М	-	-	5,0
Вода очищенная	93,0	87,6	87,0

Готовили гели в лабораторных условиях по разработанной авторами технологической схеме производства, используя для перемешивания магнитную мешалку с функцией нагрева и ультразвук для обеспечения стерильности лекарственной формы. В первом случае в половинном количестве воды растворяли определенное количество мексидола, натрия метабисульфита и нипагина, альгиновую кислоту растворяли в оставшемся количестве воды, нагретой до 60 °С, затем соединяли оба раствора и ставили на магнитную мешалку с использованием нагрева до 60 °С. Во втором случае в половинном количестве воды растворяли мексидол, натрия метабисульфит. Поливиниловый спирт заливали оставшимся количеством воды и оставляли до набухания, затем ставили на магнитную мешалку при нагреве до 80 °С до полного растворения, добавили половинное количества натрия гидроксида 0,1М, затем ввели Карбопол 940 и при помешивании нейтрализовали карбопол оставшимся количеством натрия гидроксида. В третьем случае в воде растворяли мексидол, натрия метабисульфит, нипагин, добавляли кислоту хлористоводородную и хитозан, устанавливали на магнитную мешалку при нагреве до 70 °С. Далее для обеспечения стерильности и гомогенизации гели обрабатывали ультразвуком непосредственно в первичной упаковке в течение 30 секунд на частоте 25 кГц при помощи установки медицинской УРСК-7н с волноводом-концентратором.

Для определения влияния вспомогательных веществ на скорость высвобождения мексидола из гелевых композиций использован метод диализа через полупроницаемую мембрану. Нами использована диализная пленка марки «Купрофан» по свойствам и структуре близкая к натуральным мембранам, с длительным сроком хранения и использования, с большой рабочей поверхностью, с размером пор 45 мкм. На внутреннюю поверхность мембраны равномерным слоем наносили навеску исследуемого образца геля 1,00 г (точная навеска, содержащая 0,025 г мексидола), которую затем неподвижно закрепляли на конце диализной трубки. Диализную трубку вносили в химический стакан с диализной средой и погружали на глубину не более 3 мм. В качестве среды для диализа использован изотонический раствор натрия хлорида (50 мл). Процесс диализа проводился при температуре 37±0,5° С. Отбор проб диализата (3,0 мл) осуществлялся через 15 мин., 30 мин., 45 мин., 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 ч. с немедленным возвращением в диализат взятого объема растворителя. В водном растворе при температуре 37±0,5° С мексидол гидролизует с образованием продуктов, имеющих два максимума поглощения при 248±2 нм и 325±3 нм в

диапазоне волн 240-340 нм. Мексидол стабилен в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной. Поэтому далее 3,0 мл диализата помещали в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки 0,01М раствором кислоты хлористоводородной. Полученное разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240-340 нм [2]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ 2000-02 в максимуме поглощения (297±3 нм). Толщина слоя 10 мм. Раствором сравнения служил диализат контрольных образцов соответствующей гелевой композиции без мексидола. Для определения количественного содержания мексидола в пробе использовали следующую формулу [1]:

$$\frac{(D_1 - D_2) \times a \times V_1 \times V_{PCO} \times P}{D_0 \times V_0 \times V \times V_3} = \frac{(D_1 - D_2) \times 0,1 \times 25 \text{ мл} \times 1 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}}{D_0 \times 1 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 3 \text{ мл}}$$

*Примечание:* D1 – оптическая плотность диализата опытного образца; D2 – оптическая плотность диализата контрольного образца; а – навеска РСО мексидола в граммах (0,1); V1 – объём разведения исследуемого образца (25 мл); P – объём среды диализата (50 мл); D0 – оптическая плотность раствора РСО мексидола; V, V0 – объёмы разведения РСО мексидола, мл; Vpcо – навеска разведения РСО, мл; Vд – объём навески диализата (3,0 мл).

Определения среднестатистического отклонения рассчитывали с использованием статистической программы Statgraphics Plus 5.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты биофармацевтического исследования представлены в табл. 2. Анализируя полученные результаты, можно наблюдать, что характер и степень высвобождения лекарственного вещества в исследуемых образцах достоверно отличаются между собой уже через 30 мин. наблюдения.

Таблица 2. Результаты биофармацевтического исследования методом диализа степени высвобождения мексидола из гелевых композиций

Гелевая композиция	Время наблюдения								
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	1 ч.	1.5 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.
№1	18,32% ±0,02	37,68% ±0,04	54,96% ±0,12	73,28% ±0,21	82,72% ±0,3	92,15% ±0,41	99,21% ±0,52	99,98% ±0,63	99,74% ±0,74
№2	24,49% ±0,07	46,81% ±0,08	73,47% ±0,16	93,75% ±0,41	94,21% ±0,32	94,67% ±0,63	97,66% ±0,62	99,41%± 0,72	98,82% ±0,82
№3	21,37% 0±0,09	41,64% ±0,1	64,11% ±0,34	85,48% ±0,28	86,37% ±0,41	87,25% ±0,74	98,89% ±0,72	99,96% ±0,81	99,82% ±0,9

Далее с использованием полученных данных были построены кинетические кривые высвобождения мексидола из гелевых композиций, которые показаны на рис. 1.

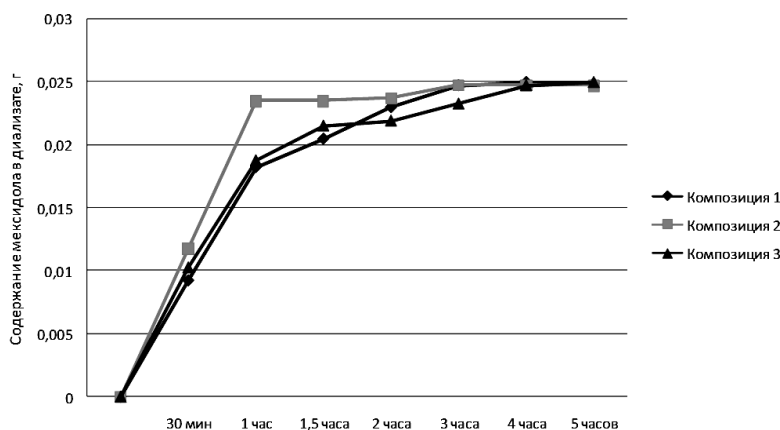


Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения мексидола из 3-х различных гелевых композиций. Как видно из данных табл. 2, скорость высвобождения мексидола из гелевой композиции №2 несколько превышает таковую для составов №1 и №3. Установлено, что в течении первых 30 мин. из композиции №2 в диализную среду продиффундировало примерно половина содержащегося в

ней мексидола –  $46,8\% \pm 0,08$ . В то время как из композиций 1 и 3 за первые полчаса высвободилось  $37,7\% \pm 0,04$  и  $41,6\% \pm 0,1$  соответственно.

Наиболее пролонгированный характер высвобождения наблюдался из второго гелевого состава, в котором в качестве гелеобразователя выступает карбопол-940. Об этом свидетельствуют и кинетические кривые высвобождения (рис. 1), на графике можно наблюдать формирование плато пролонгации через 1 ч. наблюдения до максимального высвобождения мексидола, которое зарегистрировано через 4 ч. с начала исследования. Через 5 ч. после начала исследования концентрация действующего вещества в диализате снизилась на 0,6% от максимальной.

Важную роль в фармацевтической практике производства гелей играют гидрогели. Опираясь на название данного варианта гелевых структур, можно сделать вывод о том, что основной их состав является вода очищенная. Так некоторые гидрогели могут иметь в своем составе около 90% воды от общего содержания веществ. Они обладают высокой степенью биосовместимости и считаются одними из наиболее оптимальных лекарственных форм, предназначенных для нанесения на поверхность слизистых оболочек [6]. Оптимальная степень высвобождения действующего вещества в композиции №2 обусловлена входящим в состав гелеобразователем – карбопол-940. На сегодняшний день эта группа занимает особое место среди всего разнообразия гелеобразующих компонентов в фармации. Гели карбопола не оказывают раздражающего и сенсibiliзирующего действия. Фармакопейная статья на карбопол под названием «Карбомер» включена в фармакопеи Британии, Франции, Международную фармакопею [3].

Обосновать полученный результат также можно химической и пространственной структурой выбранного гидрогеля. Ядром гидрогелей, образованных карбополом, является полимерная система, которая может быть сформирована в результате физического или химического сшивания гомополимеров или сополимеров, которые при взаимодействии с водной фазой набухают [4]. То есть, при диспергировании в воде кросс-сшитые алкиловые кислоты (карбопол) начинают раскручиваться – это и есть стадия набухания. Далее идет стадия нейтрализации, во время которой создается отрицательный заряд вдоль основной цепи. Возникающая сила отталкивания отрицательных зарядов превращает цепочку полимера в развернутую структуру, в результате чего происходит гелеобразование. После проведения нейтрализации частицы карбопола увеличиваются в 10 раз. На конечную вязкость геля влияют три параметра: концентрация карбопола, pH и степень образования водородных связей [7].

Гидрогели на основе карбопола представляют собой трехмерную комплексную систему, сетчатая структура полимера которой обладает способностью связываться с большим количеством воды или раствора, в состав которого заключено лекарственное средство. Пористая природа данной формы позволяет осуществлять удерживание активного вещества и коллоидных частиц в связанном состоянии и проявлять равномерное высвобождение действующих компонентов [8].

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного биофармацевтического исследования методом диализа разработанных авторами гелевых композиций в экспериментах *in vitro* было установлено, что среди исследуемых составов оптимальным является следующий: Мексидол 2,5, Натрия метабисульфит 0,5, Карбопол-940 4,0, Натрия гидроксид 0,1М 4,6, Поливиниловый спирт 1,0, Воды очищенной до 100,0. Состав изготовлен согласно технологической схеме, разработанной авторами с применением магнитной мешалки и источника низкочастотного ультразвука, используемого для обеспечения стерильности.

## Литература (references)

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание. Общая Фармакопейная Статья. 1.4.1.0008.15 Мази. – Москва, 2015. – 1292 с. [*Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdanie. Obshchaya Farmakopejnaya Stat'ya. 1.4.1.0008.15 Mazi. – Moskva, 2015. – 1292 s. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. General Pharmacopoeia Article.1.4.1.0008.15 Ointment. – Moscow, 2015. – 1292 p. (in Russian)*]
2. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Особенности методики биофармацевтического исследования трансдермального пластыря с мексидолом // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация. – 2009. – №1 – С. 113-116. [Losenkova S.O., Stepanova

- EF, Novikov V.E.. // *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta* Features of the methods of biopharmaceutical research transdermal patch with mexidol // Ambassador Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy. – 2009. – N1. – P. 113-116. (in Russian)]
3. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Вспомогательные вещества в технологии чрезкожных систем доставки лекарственных средств Учебное пособие – Смоленск, Смоленская государственная медицинская академия. – 2009. – 78 с. [Losenkova S.O., Stepanova E.F. Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii chrezkozhnyh sistem dostavki lekarstvennyh sredstv. Auxiliary substances in the technology of percutaneous drug delivery systems: Smolensk, Smolensk State Medical Academy. – 2009 – 78 p. (in Russian)]
  4. Мука Б., Зирко А., Демин М. Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей // Фармацевтическая отрасль. – 2018. – №1(66) – С. 110-113. [Muca B., Zirko A., Demin M. // *Farmaceuticheskaya otrasl'* Polymers Carbopol™ as functional gelling agents Pharmaceutical industry. – 2018. – N1(66) – P. 110-113. (in Russian)]
  5. Ali Akhtar, Prajapati Sunil Kumar, Devendra Singh et al. Enhanced bioavailability of drugs via intranasal drug delivey system // *International Research Journal of Pharmacy*. – 2012. – P. 68-74.
  6. Kushwaha K.S, Keshari R.K, Rai A.K. Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2011. – N1(07). – P. 21-28.
  7. Katdare A., Chaubal M.V., Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems // Taylor and Francis Group, Limited liability company, USA. – 2006 – N441. – P. 37-44.
  8. Labarre D, Ponchel G, Vauthier C. Biomedical and Pharmaceutical Polymers // Pharmaceutical Press, London. – 2010. – 173 p.

#### **Информация об авторах**

*Лосенкова Светлана Олеговна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

*Гладкая Юлия Владиславовна* – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jennylofer.93@mail.ru

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.31(09)

**ИЗ ИСТОРИИ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА (1936-1941 гг.)**

© Теремов Д.Д.<sup>1</sup>, Нагорная С.В.<sup>1</sup>, Остапенко В.М.<sup>1</sup>, Пашков К.А.<sup>2</sup>, Паренькова О.Р.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

*Резюме*

**Цель.** Целью исследования явилось изучение истории Смоленского государственного стоматологического института (СГСИ), организованного в 1936 г.

**Методика.** Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались архивные материалы, опубликованные документальные и литературные источники (монографии и научные статьи).

**Результаты.** Обнаружены неизвестные ранее сведения о стоматологическом институте в г. Смоленске: истории создания и деятельности его кафедр, особенностях организации учебного процесса и научных исследований. В статье представлены сведения о сотрудниках института, среди которых врачи и ученые, широко известные в отечественной науке, медицинском образовании и практическом здравоохранении (С.Е. Гельман, Е.Е. Платонов, М.Ф. Даценко и др.).

**Заключение.** Подтверждено, что открытие стоматологического института в г. Смоленске в 1936 г. обусловлено выраженным дефицитом специалистов-стоматологов. Установлено, что руководители и сотрудники СГСИ – видные отечественные ученые и врачи. Институт был организован в период важного этапа реформирования стоматологического образования в России и внес вклад в подготовку кадров для практического здравоохранения и медицинской науки. Прекращение деятельности института связано с началом Великой Отечественной войны.

**Ключевые слова:** Смоленский государственный стоматологический институт, история, стоматологическое образование

## FROM THE HISTORY OF THE SMOLENSK STATE DENTAL INSTITUTE (1936-1941)

Teremov D.D.<sup>1</sup>, Nagornaya S.V.<sup>1</sup>, Ostapenko V.M.<sup>1</sup>, Pashkov K.A.<sup>2</sup>, Parenkova O.R.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, 20/1, Delegatskaja St., 127473, Moscow, Russia

*Abstract*

**Objective.** The aim of the research was to study the history of the Smolensk State Dental Institute (SSDI), organized in 1936.

**Methods.** The work is performed using historical-genetic and problem-chronological research methods. Archival materials, published documents and literature sources (monographs and research articles) were studied.

**Results.** Previously unknown information about the dental Institute in the city of Smolensk was discovered: the history of foundation and activities of its departments, the peculiarities of organization of educational process and scientific research. The article presents information on the Institute staff, including doctors and scientists, well-known in domestic science, medical education and public health practice (S.E. Gelman, E.E. Platonov, M.F. Datsenko, etc.).

**Conclusion.** It was confirmed that the foundation of the dental Institute in the city of Smolensk in 1936 was due to the pronounced shortage of dental professionals. It was established that the managers and employees of SSDI were prominent Russian scientists and doctors. The Institute was established during the critical phase of the reform of dental education in Russia and contributed to the preparation of

personnel for practical health care and medical science. The termination of the activity of the Institute is connected with the beginning of the Great Patriotic war.

*Keywords:* Smolensk State Dental Institute, history, dental education

## **Введение**

До начала XX в. в Российской империи в области зубопротезирования продолжала действовать система подготовки специалистов путем ученичества, несмотря на то, что ее несостоятельность была признана обществом. Закон «О преобразовании обучения зубопротезированию искусства», утвердивший деятельность частных зубопротезировательных школ и получение звания зубного врача, был принят в 1891 г. Согласно ему, специалистов готовили в зубопротезировательных школах, открытых в университетских городах: Москве, Петербурге, Варшаве, Одессе и др. В начале XX в. активизировалась дискуссия о путях дальнейшего развития отечественной одонтологии, которая обострила споры о статусе и месте зубопротезирования в медицинской науке и практике. Назрела необходимость в передаче подготовки специалистов в ведомство высшей школы. В 1904 г. было принято предложение Министерства народного просвещения об увеличении сроков обучения в зубопротезировательных школах с 2,5 до 3,5 лет. Правлением Российского зубопротезировательного союза в 1906-1907 и 1914 гг. были подготовлены проекты реформ об открытии в университетских городах государственных и частных зубопротезировательных институтов с четырехгодичным сроком обучения и расширенной программой изучения различных медицинских дисциплин. Но все они были отвергнуты Государственной думой. До событий 1917 г. российское стоматологическое образование продолжало развиваться на личном энтузиазме ученых и врачей-практиков [18].

Вопросы реформы зубопротезировательного образования в РСФСР приобрели особую актуальность с первых дней деятельности Народного комиссариата здравоохранения (НКЗ РСФСР). 17 июля 1918 г. была создана зубопротезировательная подсекция НКЗ во главе с П.Г. Дауге, а 1 октября НКЗ и Народным комиссариатом просвещения (НКП РСФСР) было подписано постановление «О реформе зубопротезировательного образования». Оно предусматривало закрытие зубопротезировательных школ и передачу их полномочий одонтологическим отделениям медицинских факультетов университетов, которые начали подготовку врачей-одонтологов. В 1919 г. зубопротезировательная подсекция НКЗ РСФСР признала, что реформа требует изменений. Проблема заключалась в том, что студенты медицинских факультетов не изъявляли желания перейти на одонтологические отделения, а зубопротезировательные школы к этому времени уже прекратили свое существование. В марте 1920 г. одонтология была введена в программы высшей медицинской школы для обязательного изучения всеми студентами медицинских факультетов. Однако, как обязательный предмет она была утверждена лишь в 1923 г.

Целью исследования явилось изучение истории организации стоматологического образования в г. Смоленске и деятельности Смоленского государственного стоматологического института (СГСИ).

## **Методика**

Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались архивные материалы, опубликованные документальные и литературные источники (монографии и научные статьи).

## **Предпосылки к открытию Смоленского государственного стоматологического института**

В 1920 г., когда был открыт медицинский факультет Смоленского государственного университета, в Смоленской губернии существовал выраженный дефицит специалистов в области зубопротезирования. Для более 1,5 миллионов жителей губернии было открыто всего 39 зубопротезировательных амбулаторий, в которых работали 72 зубных врача [19]. Курс стоматологии на медицинском факультете в Смоленске был организован только в 1929 г. Его первым руководителем стал доцент Иосиф Михайлович Старобинский, впоследствии - видный стоматолог и организатор здравоохранения СССР, с 1945 г. – профессор. Он работал в Смоленске с 1929 по 1931 г. В 1936-1952 гг. он будет работать заместителем начальника отдела кадров Всесоюзного комитета по высшей школе при СНК СССР (с 1946 г. – Министерства образования СССР). Его научные труды посвящены лечению невралгии тройничного нерва, глоссалгии, пародонтоза. И.М. Старобинским предложена собственная классификация болезней пародонта.



Рис. 1. Иосиф Михайлович Старобинский (1896-1978)

В апреле 1930 г. медицинский факультет университета был преобразован в Смоленский государственный медицинский институт (СГМИ). Первым ассистентом на курсе стоматологии стал выпускник Смоленского медицинского института Элья Исерович Этинберг (Приказ ректора №53 от 20.05.1930 г.). В 1931 г. курс был преобразован в самостоятельную кафедру под руководством Э.И. Этинберга, который одновременно работал врачом зубоучебной амбулатории г. Смоленска [13].



Рис. 2. Элья Исерович Этинберг (1894-19??)

Несмотря на меры, предпринятые руководством высшей школы, до середины 30-х гг. XX в. учебные заведения страны выпускали недостаточно специалистов в области стоматологии, страдало и качество их подготовки. В это же время, в Украинской ССР были открыты и хорошо зарекомендовали себя одонтологические факультеты при медицинских институтах с 4-годовичным сроком обучения. Кроме того, там были сохранены и зубоучебные школы, что способствовало укомплектованности специалистами-стоматологами лечебных учреждений республики. На 1 января 1936 г. число зубных врачей и стоматологов всех ведомств СССР составляло 10 508. Большая их часть приходилась на специалистов, проживающих на территории РСФСР (64% или 6721 человек), в Украинской ССР (10,3% или 1084 человек), в Белорусской ССР (4,5% или 474

человек). Однако даже в РСФСР ощущалась острая нехватка кадров. Во многом это объяснялось закрытием зубоучебных школ [15].

В марте 1930 г. состоялось Всероссийское совещание по высшему медицинскому образованию. Делегаты выказались за принятие срочных мер для ускоренной массовой подготовки стоматологов на специальных отделениях медицинских факультетов. По существу, произошло внедрение опыта работы украинских одонтологических факультетов в систему высшего медицинского образования. При четырех крупных медицинских институтах страны были организованы стоматологические отделения, но их деятельность вскоре показала серьезные недостатки, что привело к их закрытию уже в 1933 г. Таким образом, до 1935 г. в СССР так и не сложилась единая система подготовки стоматологических кадров.

### **Организаторы и руководители кафедр СГСИ**

Вопросы стоматологического образования обсуждались на Всероссийском совещании по зубоучебному образованию 1935 г., результатом которого стало постановление «О мероприятиях по подготовке к открытию стоматологических институтов». Были созданы 11 стоматологических институтов с четырехлетним сроком обучения (9 из них - на территории РСФСР). Именно 1935-1936 гг. стали периодом фактического начала развития высшего стоматологического образования в СССР. Один из стоматологических институтов был открыт в Смоленске в 1936 г. Возглавил его Э.И. Этинберг, на тот момент занимавший должность заведующего кафедрой стоматологии СГМИ [13]. Занятия со студентами предполагалось начать с сентября 1936 г.



Рис. 3. Смоленский стоматологический институт (ул. Университетская, 6/31)

По договоренности, основной теоретической базой института стали кафедры СГМИ и ряд его клиник. Для преподавания специальных дисциплин были созданы кафедры на базе Центральной зубной поликлиники (на 42 кресла) и в стоматологическом стационаре 2-й Советской больницы города (на 30 коек) (ныне – ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Смоленска»). Администрация института располагалась в доме 6/31 по улице Университетской (ныне – улица Пржевальского). Смоленский государственный стоматологический институт (СГСИ) располагал тремя общежитиями для студентов и преподавателей [10].

Первыми руководителями профильных кафедр СГСИ стали видные отечественные ученые-стоматологи. Кафедрой ортопедической стоматологии руководил профессор Самуил Ефимович Гельман.

Он родился в 1883 г. в Гродненской губернии. Осенью 1904 г. поступил в Варшавскую зубоучебную школу Шиманского, которую окончил в 1907 г. Сдав экзамены при Харьковском университете, получил звание зубного врача. В 1909-1914 гг. работал в частной зубной лечебнице Шиферсона в Москве. С 1914 по 1921 гг. находился на армейской службе в должности



заведующего зубной амбулаторией Юго-западного фронта и Октябрьских казарм. С 1922 г. был секретарем и членом Правления Московского Стоматологического общества. В 1922-1926 гг. обучался на медицинском факультете Московского университета, затем работал врачом-интерном в одонтологической клинике при университете. С февраля 1927 г. перешел на работу в Московский лечебно-протезный институт, а с октября 1929 по ноябрь 1938 гг. работал старшим научным сотрудником в Государственном институте стоматологии и одонтологии (ГИСО) [11]. Летом 1936 г. Самуилу Ефимовичу была присвоена научная степень кандидата медицинских наук. В декабре 1936 г. он защитил диссертацию на тему «Зубопротезирование в свете анатомо-физиологических и клинических исследований». Оппонентами диссертации были П.А. Герцен, И.Г. Лукомский, В.М. Смотров. Приказом НКЗ РСФСР №282 от 11.04.1937 г. С.Е. Гельман был утвержден в научной степени доктора медицинских наук. В феврале 1939 г. он был назначен старшим инспектором Управления высшими медицинскими учебными заведениями НКЗ РСФСР. Даже начав работать с марта 1939 г. в Смоленском стоматологическом институте, он оставался по совместительству на этой должности. В том же году С.Е. Гельману было присвоено звание профессора [11].



Рис. 4. Самуил Ефимович Гельман (1883-...)

С началом Великой Отечественной войны Самуил Ефимович был эвакуирован и принял заведование кафедрой ортопедической стоматологии Иркутского государственного стоматологического института. Научные работы С.Е. Гельмана посвящены биологическим аспектам зубного протезирования, генетическим факторам в стоматологии. Многие статьи были переведены на иностранные языки и опубликованы в научных журналах и сборниках Германии и Австрии. Научные и рационализаторские предложения Самуила Ефимовича актуальны и сегодня. В частности, известная большинству стоматологов «проба Гельмана» для определения жевательной эффективности, предложенная автором в 1932 г.

Работа в Смоленском стоматологическом институте стала важной вехой в жизни и деятельности одного из крупнейших специалистов в области терапевтической стоматологии Ефима Ефимовича Платонова.

Е.Е. Платонов родился в 1901 г. В 1924 г. окончил медицинский факультет 2-го Московского университета. С 1926 по 1938 гг. работал в ГИСО. В 1938 г. был назначен заведующим кафедрой терапевтической стоматологии Смоленского стоматологического института [7]. В 1940 г., работая в СГСИ, Е.Е. Платонов защитил докторскую диссертацию на тему «Роль нервной системы в патогенезе альвеолярной пиореи» [17]. Возможно, он не оставил бы работу в Смоленске, но в июле 1941 г. ему пришлось эвакуироваться в Красноярск, где в 1942-1945 гг. он возглавлял кафедру терапевтической стоматологии медицинского института. В 1945 г. Ефим Ефимович был избран на должность заведующего кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 1-го Московского медицинского института. С 1951 г. и до конца жизни он работал заведующим кафедрой терапевтической стоматологии Московского медицинского стоматологического института. Научные интересы Е.Е. Платонова были направлены на выяснение и научное обоснование этиологических факторов кариеса зубов (нервно-трофическая теория) и пародонтопатий, он одним из первых высказал предположение о роли микроэлементов в

патогенезе кариеса зубов. За многолетний добросовестный труд Е.Е. Платонов был награжден орденами Трудового Красного знамени и «Знак Почета», многими медалями.



Рис. 5. Ефим Ефимович Платонов (1901-1969)

Кафедру хирургической стоматологии с курсом рентгенологии СГСИ в марте 1937 г. возглавил доцент Макар Федорович Даценко.

М.Ф. Даценко родился в 1898 г. на Кубани. В 1914 г. он окончил фельдшерскую школу в г. Екатеринодаре. Участвовал в Первой мировой и гражданской войнах. В 1918-1921 гг. работал фельдшером в Уманской больнице Киевской губернии и председателем уездного отделения Союзмедсантруда. В 1921-1926 гг. обучался в Кубанском медицинском институте, после чего поступил в ординатуру хирургической клиники к профессору Михаилу Михайловичу Дитерихсу. В 1927-1931 гг. он работал на кафедре стоматологии Кубанского государственного медицинского института. В 1931-1936 гг. исполнял обязанности старшего научного сотрудника ЦНИИСО (г. Москва), работал преподавателем на кафедре стоматологии Центрального института усовершенствования врачей.



Рис. 6. Макар Фёдорович Даценко (1899-1968)

В марте 1937 г. М.Ф. Даценко был переведен на должность заведующего кафедрой хирургической стоматологии СГСИ. По совместительству он работал заместителем директора института по учебной части, вел курс челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в Смоленском государственном медицинском институте. С марта по май 1940 г. исполнял обязанности директора СГСИ на время призыва на военные сборы директора института Э.И. Этинберга [2]. В июле 1941 г. М.Ф. Даценко эвакуировался из Смоленска в Саратов, где работал в медицинском институте и эвакогоспиталях. В 1949 г. был переведен в Украинский научно-исследовательский институт стоматологии (г. Одесса) на должность заместителя директора по научной работе. С 1950 по 1968 гг. заведовал кафедрой хирургической стоматологии Харьковского медицинского стоматологического института. В 1962 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Патология и терапия заболеваний и повреждений челюстно-лицевой области», ему было присвоено звание профессора. М.Ф. Даценко был отмечен многими правительственными наградами [17].

При кафедре хирургической стоматологии СГСИ был открыт курс рентгенологии под руководством доцента Якова Исаковича Липского. Одновременно с открытием стоматологического института в Смоленске были организованы курсы переквалификации для зубных врачей во врачей-стоматологов. Преподавал на этих курсах Михаил Романович Марей, ассистент и исполняющий обязанности заведующего кафедрой ортопедической стоматологии СГСИ. Только на базе стоматологических институтов в Смоленске и Москве зубные врачи, имевшие 10-тилетний стаж лечебной работы и успехи в общественно-политической жизни, могли без отрыва от производства окончить такие платные курсы [16]. Определялись квоты по набору: 5 человек – военнослужащие, 2 человека – от железнодорожного ведомства и 23 человека – от территориального. Срок обучения составлял 2,5 года. Курсы прекратили свое существование в 1939 г.

### **Особенности учебного процесса и преподавательский состав СГСИ**

Кафедры СГСИ были разделены на 3 группы: общеинститутские, специальные и факультетские. Учебный процесс осуществлялся в соответствии с правилами подготовки студентов медицинских институтов. На 1-2 курсе студенты изучали фундаментальные медицинские дисциплины, такие, как биохимия, биология, гистология, микробиология, анатомия и физиология. Освоение профильных дисциплин начиналось на третьем курсе. Перед тем, как приступить к непосредственной работе с пациентами, студенты овладевали теоретическими основами терапевтической, хирургической и ортопедической стоматологии. Например, чтобы получить допуск к приему пациентов на кафедре хирургической стоматологии, студент должен был сдать экзамены и зачеты по анатомии головы и шеи, по методикам проводниковой анестезии челюстно-лицевой области, экстракции зубов. Преподавание на профильных кафедрах осуществлялось опытными преподавателями. На кафедре терапевтической стоматологии работали доцент Ефим Ефимович Платонов; ассистенты Сарра Львовна Славина, Ревекка Павловна Шевелева, Елена Павловна Рацер, Ефросинья Андреевна Чистякова, Эйда Хаимовна Мендельсон; лаборанты Ядвига Владиславовна Соколовская, Лидия Герасимовна Горецкая; старшие препараторы Екатерина Терентьевна Сергеенкова, Иван Фёдорович Геллер. Под руководством профессора Самуила Ефимовича Гельмана на кафедре ортопедической стоматологии трудились ассистенты Михаил Романович Марей и Абрам Петрович Платинский; лаборант Мария Сергеевна Фролова; старшие препараторы Елизавета Ильинична Шевелева, Ревекка Моисеевна Каган, Надежда Андреевна Лисицына. На кафедре хирургической стоматологии работали доценты Макар Фёдорович Даценко и Яков Исакович Липский (руководивший курсом рентгенологии при кафедре), ассистенты Вера Михайловна Розина и Рахиль Карловна Якубсон, старшие лаборанты Виктор Карлович Беккер, Софья Ефимовна Длин, Евдокия Алексеевна Гаврилюк, препараторы Александра Кузьминична Солопова и Александра Михайловна Солдатова. Сотрудники кафедр успешно совмещали научную, лечебную и общественную работу [9].

Большое внимание уделялось практической подготовке будущих врачей-стоматологов. На 4 курсе студенты писали учебные истории болезни по изучаемым разделам стоматологии. Для обеспечения оптимальных условий проведения практических занятий формировались группы по 10 человек.

Обучение одного студента в стоматологическом институте обходилось государству в 4600 руб. в год, а в медицинском институте – 3800 руб. в год [10] (для сравнения: среднестатистическая месячная зарплата составляла 340 руб., буханка хлеба стоила 1 руб. 70 коп.).

В 1940 г. при институте была открыта ординатура и аспирантура. Согласно приказу №99 от 06.07.1940 г. первыми ординаторами стали Зенченко Н.Ф. и Левитин А.А. (кафедра хирургической стоматологии), Смирнова А.П. (кафедра терапевтической стоматологии); аспирантами:

Бобровский А.К. (кафедра хирургической стоматологии), Конюшко Д.П. (кафедра ортопедической стоматологии) [9]. Дмитрий Петрович Конюшко был секретарем институтского комитета ВЛКСМ.



Рис. 7. Учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии СГСИ

Большое внимание уделялось набору для обучения в институте подготовленных и хорошо ориентированных в будущей профессии абитуриентов. Для этого представители администрации ежегодно выезжали в Ленинград и ближайшие к Смоленску области [12]. Для поступления в институт необходимо было сдать вступительные экзамены по химии, физике, русскому языку и литературе.

#### **Выпускники Смоленского государственного стоматологического института**

До начала Великой Отечественной войны в СГСИ состоялось два выпуска специалистов. Было подготовлено 173 врача-стоматолога. В 1941/1942 учебном году (начавшемся в феврале 1941 г.) на 1 курсе было принято 100 студентов. На 2 курсе обучалось 64 студента, на 3 курсе – 77 студентов, на 4 курсе – 82 студента [10]. Интересен факт: абитуриентам, не поступившим в медицинский институт, был предложен вариант поступления в стоматологический институт на общих для всех условиях. Однако не все пользовались этой возможностью.

В результате исследований нами были установлены имена выпускников Смоленского стоматологического института, продолживших научную и педагогическую работу. Это Дмитрий Петрович Конюшко, в 1964 г. защитивший докторскую диссертацию под руководством В.Ю. Курляндского и работавший на кафедре ортопедической стоматологии ММСИ [12]. Иван Николаевич Муковозов, кандидат медицинских наук, работал в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [14]. Александра Михайловна Парфёнова в 1966-1984 гг. работала на кафедре ортопедической стоматологии СГМИ и в 1972 г. защитила кандидатскую диссертацию [4]. Алтер Аронович Левитин в 1967-1971 гг. был ассистентом на кафедре хирургической стоматологии СГМИ [3]. Александра Павловна Головинская – ассистент кафедры хирургической стоматологии СГМИ (1967-1974) [1]. Выпускницей института была и главный врач Смоленской областной стоматологической поликлиники, ассистент кафедры терапевтической стоматологии СГМИ, Заслуженный врач РСФСР Антонина Сельвестровна Степанова [5].

В 1936 г. Совет Народных Комиссаров издал постановление, согласно которому зубных врачей стали готовить в зубо-врачебных школах с трехлетним сроком обучения. Была официально утверждена двухсистемная подготовка специалистов стоматологического профиля. К 1940 г. выпуск специалистов перекрывал потребность органов здравоохранения в стоматологических кадрах, в организациях здравоохранения СССР работало более 5 тысяч врачей-стоматологов [15].

10 июня 1940 г. на заседании коллегии НКЗ СССР обсуждался вопрос о реорганизации стоматологического образования. В стране на тот момент сложились условия для перехода к единой системе подготовки кадров в стоматологических институтах и постепенного закрытия

зубоврачебных школ. 12 апреля 1941 г. в СГСИ состоялось совещание по вопросам деятельности института. Комиссию НКЗ РСФСР возглавлял И.М. Старобинский. В результате проведенной проверки было принято решение с 1.09.1941 г. реорганизовать институт в факультет СГМИ [10]. Осуществлению задуманного помешала Великая Отечественная война.

### **Смоленский стоматологический институт и его сотрудники в годы Великой Отечественной войны**

В конце июня - начале июля 1941 г. стоматологический институт был эвакуирован в Саратов и расформирован. Многие сотрудники и студенты ушли на фронт, уехали в эвакуацию. Так, директор института Э.И. Этинберг с первых дней войны служил начальником 7-го челюстно-лицевого отделения эвакогоспиталя № 3583 в звании капитана медицинской службы, вел фронтовые курсы повышения квалификации для стоматологов. За самоотверженную работу он дважды представлялся к ордену Красной звезды, однако был награжден им только в 1944 году. После войны Эля Исерович проживал в г. Львове (УССР). Заведующий кафедрой хирургической стоматологии с курсом рентгенологии доцент М.Ф. Даценко служил военврачом 2-го ранга в эвакогоспиталях № 3287 и № 1304, в хирургической клинике, работал доцентом в Саратовском медицинском институте. Он был награжден медалью «За победу над Германией» и «За доблестный труд в годы Великой Отечественной войны». Доцент курса рентгенологии Я.И. Липский служил в звании военврача 2 ранга рентгенологом 157-го медсанбата 108-й стрелковой дивизии Западного фронта. Яков Исакович пропал без вести в декабре 1941 г. в боях под Москвой. Ассистент М.Р. Марей, невзирая на инвалидность (в 1922 г. он потерял правую ногу), работал в Саратовской зубоврачебной школе, на кафедре госпитальной хирургии с курсом стоматологии Саратовского мединститута, был награжден медалью «За победу над Германией в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг.». Ассистент кафедры ортопедической стоматологии А.П. Платинский находился в рядах Красной армии с июня 1941 г., служил зубным техником зуботехнической лаборатории 3-го Белорусского фронта и был награжден медалью «За боевые заслуги» и орденом Красной звезды. Сотрудники кафедры терапевтической стоматологии Л.Г. Горецкая и Е.Т. Сергеенкова служили медсестрами эвакогоспиталя № 1982, за что Лидия Герасимовна была награждена медалью «За боевые заслуги» и орденом Красной звезды, а Екатерина Терентьевна – медалью «За боевые заслуги». Сотрудники кафедры хирургической стоматологии С.Е. Длин в звании капитана медицинской службы служила начальником зубного кабинета медсанбата 3-й Польской пехотной дивизии и за безупречную работу была награждена орденом Красной звезды; А.К. Солопова - медсестрой терапевтического Полевого Подвижного Госпиталя № 3563, также была награждена орденом Красной звезды. Старший лаборант кафедры хирургической стоматологии В.К. Беккер был Главным стоматологом Ленинградского фронта, за большую лечебную и научную работу был награжден орденами Красной звезды и Отечественной войны II степени, медалью «За победу над Германией».

Многие и многие сотрудники института отдавали все возможное, а порой и жизнь, для того, чтобы приблизить победный Май 1945 года. Смоленск был освобожден от фашистской оккупации 25 сентября 1943 г. Война разрушила экономику области, более 90% жилого фонда, унесла жизни почти миллиона ее жителей. Здания Смоленского государственного стоматологического института также были разрушены, имущество разграблено, что подтверждается «Сообщением Чрезвычайной государственной комиссии по установлению и расследованию злодеяний немецко-фашистских захватчиков и их сообщников и причиненного ими ущерба гражданам, колхозам, общественным организациям, государственным предприятиям и учреждениям СССР о разрушении г. Смоленска и злодеяниях, совершенных немецко-фашистскими захватчиками над советскими гражданами». В заключении комиссии под председательством Н. Шверника указано, что «при отступлении из Смоленска немецко-фашистские захватчики разрушили почти все учебные заведения. Они сожгли здания Педагогического, стоматологического и сельскохозяйственного институтов...» [20]. Восстановление СГСИ было невозможным. Василий Абрамович Батанов, директор СГМИ, в докладной записке от 14.06.1944 г. писал о невозможности составления даже акта о причиненном стоматологическому институту ущербе, так как «при тщательных поисках бывших сотрудников института в Смоленске никого не обнаружено» [6].

После окончания Великой Отечественной войны вновь встал вопрос о подготовке стоматологических кадров. Комиссия, председателем которой был И.Г. Лукомский, решила сохранить двухсистемную подготовку специалистов. В 1949 г. все стоматологические институты были реорганизованы в медицинские стоматологические институты с 5-тилетним сроком обучения. В 50-е годы они были объединены с медицинскими институтами в составе факультетов (кроме Московского и Харьковского медико-стоматологических институтов).

## Заключение

Таким образом, выраженный дефицит специалистов-стоматологов и реформирование системы образования обусловили открытие стоматологического института в г. Смоленске в 1936 г. Его руководители и сотрудники – видные отечественные ученые и врачи. Несмотря на то, что СГСИ осуществил только два выпуска врачей в 1940 и 1941 гг., он внес вклад в подготовку кадров для практического здравоохранения и медицинской науки. Прекращение деятельности института связано с началом Великой отечественной войны. Воссоздать высшее стоматологическое образование в Смоленске удалось лишь в 1963 г., когда в СГМИ был открыт стоматологический факультет. За прошедшие 55 лет на факультете подготовлено более 4 тысяч специалистов. Сегодня стоматологический факультет Смоленского государственного медицинского университета входит в число лучших факультетов России по подготовке квалифицированных врачей-стоматологов.

## Литература (references)

1. Архив СГМУ. – Ф.3284. – Оп.1с. – Д.112. – Л.1-34. – Личное дело Головинской А.П. [*Archiv SGMU. Lichnoe delo Golovinskoj A.P.* Archive of SSMU. Private business of Golovinskaya A.P. – F.3284. – Inv.1s. – W.112. – P. 1-34. (in Russian)]
2. Архив СГМУ. – Ф.3284. – Оп.1с. – Д.140. – Л.1-18. – Личное дело Даценко М.Ф. [*Archiv SGMU. Lichnoe delo Dacenko M.F.* Archive of SSMU. Private business of Datsenko M.F. – F.3284. – Inv.1s. – W.140. – P. 1-18. (in Russian)]
3. Архив СГМУ. – Ф.3284. – Оп.1с. – Д.299 – Л.1-22. – Личное дело Левитина А.А. [*Archiv SGMU. Lichnoe delo Levitina A.A.* Archive of SSMU. Private business of Levitin A.A. – F.3284.– Inv.1s. – W.299 - P. 1-22. (in Russian)]
4. Архив СГМУ. – Ф.3284. – Оп.1с. – Д.386. – Л.1-46. – Личное дело Парфеновой А.М. [*Archiv SGMU. Lichnoe delo Parfenovoj A.M.* Archive of SSMU. Private business of Parfenova A.M. – F.3284. – Inv.1s. – W.386. – P. 1-46. (in Russian)]
5. Архив СГМУ. – Ф.3284. – Оп.1с. – Д.513. – Л.1-18. – Личное дело Степановой А.С. [*Archiv SGMU. Lichnoe delo Stepanovoj A.S.* Archive of SSMU. Private business of Stepanova A.S. – F.3284. – Inv.1s. – W.513. – P. 1-18. (in Russian)]
6. ГАСО. – Ф.3284. – Оп.3. – Д.10. – Л.1-23. – Акты об ущербе, причиненном институту военными действиями [*GASO. Akty ob ushcherbe, prichinennom institutu voennymi dejstviyami.* SASR. Acts of damage caused to the institute by military actions – F.3284. – Inv.3. – W.10. – P. 1-23. (in Russian)]
7. ГАСО. – Ф. 3354. – Оп. 1. – Д. 1. – Л.1-264. – Книга приказов по стоматологическому институту и алфавит приказов за 1937-1938 гг. [*GASO. Kniga prikazov po stomatologicheskomu institutu i alfavit prikazov za 1937-1938 gg.* SASR. Book of orders for the dental institute and the alphabet of orders for the years 1937-1938 – F. 3354. – Inv. 1. – W. 1. – P. 1-264 (in Russian)]
8. ГАСО. – Ф. 3354. – Оп. 1. – Д. 2. – Л.1-143. – Книга приказов по стоматологическому институту и алфавит приказов за 1940 г. [*GASO. Kniga prikazov po stomatologicheskomu institutu i alfavit prikazov za 1940 g.* SASR. Book of orders for the dental institute and the alphabet of orders for 1940 – F. 3354. – Inv. 1. – W.2. – P. 1-143 (in Russian)]
9. ГАСО. – Ф. 3354. – Оп. 1. – Д.5 – Л.1-59. – Сведения о профессорско-преподавательском и учебно-вспомогательном персонале института за 1940 г. [*GASO. Svedeniya o professorsko-prepodavatel'skom i uchebno-vspomogatel'nom personale instituta za 1940 g.* SASR. Information about the faculty and educational support staff of the Institute for 1940. – F. 3354. – Inv. 1. – W.5 – P. 1-59 (in Russian)]
10. ГАСО. – Ф. 3354. – Оп. 1. – Д.13. – Л.1-16. – Стенограмма совещания института от 12.04.1941. [*GASO. Stenogramma soveshchaniya instituta ot 12.04.1941.* SASR. Transcript of the meeting of the Institute of 04/12/1941 – F. 3354. – Inv. 1. – W.13. – P. 1-16 (in Russian)]
11. ГАСО. – Ф. 3354. – Оп. 1. – Д.56. – Л.1-75. – Личное дело Гельмана С.Е. [*GASO. Lichnoe delo Gel'mana S.E.* SASR. Private business of Gelman S.E. – F. 3354. – Inv. 1. – W.56. – P. 1-75 (in Russian)]
12. ГАСО. – Ф.3354. – Оп.1. – Д.95. – Л.1-23. – Личное дело Конюшко Д.П. [*GASO. Lichnoe delo Konyushko D.P.* SASR. Private business of Konyushko D.P. – F.3354.– Inv.1.– W.95.– P. 1-23 (in Russian)]
13. ГАСО. – Ф.3354. – Оп.1. – Д.219. – Л.1-70. – Личное дело Этинберга Э.И. [*GASO. Lichnoe delo Etinberga E.I.* SASR. Private business of Etinberg E.I. – F.3354.– Inv.1. – W.219.– P. 1-70 (in Russian)]
14. ГАСО. – Ф.3354. – Оп.2. – Д.292. – Л.1-44. – Личное дело Муковозова И.Н. [*GASO. Lichnoe delo Mukovozova I.N.* SASR. Private business of Mukovozov I.N. F.3354. – Inv.2. – W.292. – P. 1-44 (in Russian)]
15. Гончар В.В., Ратманов П.Э. Организация советской стоматологической помощи в конце 30-х годов XX века // Российский стоматологический журнал. – 2015. – №3. – С. 37-40. [*Gonchar V.V., Ratmanov P.E. Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal.* Russian dental journal. – 2015. – N3. – P. 37-40. (in Russian)]

16. Остапенко В.М., Нагорная С.В. К истории Смоленского стоматологического института // Исторический опыт медицины в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг.: Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Москва: МГМСУ, 2012. – С.171-173. [Ostapenko V.M., Nagornaya S.V. *Istoricheskiy opyt mediciny v gody Velikoy Otechestvennoy voyny 1941-1945 gg.: Materialy VIII Vserossiyskoy konferencii s mezhduнародnym uchastiem*. Historical experience of medicine in days of the Great Patriotic War of 1941-1945: Materials VIII of the All-Russian conference with the international participation. – Moscow: MGMSU, 2012. – P. 171-173. (in Russian)]
17. Пашков К.А., Белолопоткова А.В., Борисенко А.К. Биографии и научные направления исследований отечественных ученых в зубо враче вании и стоматологии. – Москва: МГМСУ, 2014. – 256 с. [Pashkov K.A., Belolopotkova A.V., Borisenko A.K. *Biografii i nauchnye napravleniya issledovaniy otechestvennyh uchenykh v zubovrachevanii i stomatologii*. Biographies and the scientific directions of researches of domestic scientists in dentistry and stomatology. – Moscow: MGMSU, 2014. – 256 p. (in Russian)]
18. Пашков К.А. Зубо враче вание и стоматология в России. Основные этапы и направления развития (IX-XX век). – Казань: Центр инновационных технологий, 2011. – 312 с. [Pashkov K.A. *Zubovrachevanie i stomatologiya v Rossii. Osnovnye etapy i napravleniya razvitiya (IX-XX vek)*. Dentistry and stomatology in Russia. The main stages and directions of development (IX-XX century). – Kazan: Center for Innovative Technologies, 2011. – 312 p. (in Russian)]
19. Стариков Г.М. Смоленский государственный медицинский институт (1920-1967). – Смоленск, 1967. – 158 с. [Starikov G.M. *Smolenskiy gosudarstvennyy medicinskiy institut (1920-1967)*. Smolensk State Medical Institute (1920-1967). – Smolensk, 1967. – 158 p. (in Russian)]
20. Стариков Н.В. Преступные цели – преступные средства. Оккупационная политика фашистской Германии на территории СССР (1941-1944). – Москва: Эксмо, 2017. – 400 с. [Starikov N.V. *Prestupnye celi – prestupnye sredstva. Okkupacionnaya politika fashistskoy Germanii na territorii SSSR (1941-1944)*. Criminal intents – criminal means. Occupational policy of fascist Germany in the territory of the USSR (1941-1944). – Moscow: Eksmo, 2017. – 400 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Теремов Даниил Дмитриевич* – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: daniilteremov@mail.ru

*Нагорная Светлана Владимировна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlana\_nagor@mail.ru

*Остапенко Вероника Михайловна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ostapenko4@yandex.ru

*Пашков Константин Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой истории медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: historymed@mail.ru

*Паренькова Ольга Рудольфовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры истории медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: oparenkova@gmail.com

УДК 61(091)

## ЭТИМОЛОГИЯ И СЕМАНТИКА НЕКОТОРЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ ГРЕКО-РИМСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© Агафонов А.Н.<sup>1</sup>, Агафонов В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Поликлиника №4», Россия, 214025, Смоленск, ул. Нормандия-Неман, 37

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Заключается в изучении зарождения и развития медицинской терминологии греческого и латинского генеза, в отслеживание этимологического родства ряда профессиональных понятий с социальными и культурными событиями античного мира, средних веков и эпохи возрождения.

**Методика.** В освещении заданного тематического материала был применен этимологический анализ, представляющий собой совокупность методов, ведущим из которых является сравнительно-исторический. Основа данного метода – изучение происхождения слов на основании возрождения начальных форм и значений, начиная с древнейшего дописьменного периода эволюции языка. Субстратом для применения данного метода послужили литературные источники VIII в. до н. э. - XIX в.

**Результаты.** В статье упомянуты исторические предпосылки к слиянию эллинской и латинской культур. Отмечены основные этапы развития греко-римского языка и медицинской терминологии. Приведены различные смысловые варианты отдельных терминов и лексем. Рассмотрены классические и оригинальные концепции этимологии многообразных логосов. Указаны слова античного происхождения, являющиеся родоначальниками современных медицинских терминов. Произведен подробный анализ этимологии и семантики понятий и терминов в разделах анатомии, инфекционных болезней и фармакогнозии. Названы некоторые эпизоды научного и общественного развития, ставшие основой для возникновения новых медицинских терминов.

**Заключение.** Временисчисление медицинской терминологии ведется с трудов Гиппократ. Медицина Древнего Рима явилась лишь дальнейшим развитием медицины Эллады и в меньшей степени представляла собой оригинальное явление. Появление колоссального терминологического пласта в эпоху возрождения связано с развитием естественных наук. Современная медицинская терминология – итог многовекового развития врачевания.

**Ключевые слова:** медицинская терминология, латинский язык, древнегреческий язык, античность, анатомия, инфекционные болезни, лекарственные травы

## ETYMOLOGY AND SEMANTICS OF SOME MEDICAL TERMS OF THE GREEK-ROMAN ORIGIN

Agafonov A.N.<sup>1</sup>, Agafonov V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Policlinic N4 of Smolensk, 37, Normandy-Neman St., 214025, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the origin and development of the medical nomenclature of the Greek and Latin genesis, to observe the etymological relationship of a number of professional concepts with social and cultural events of classical antiquity, the Middle Ages and Renaissance.

**Methods.** According to the given thematic material an etymological analysis representing a set of methods, the leading method being comparative-historical was applied. The basis of this method is a study of the origin of words on the basis of revival of initial forms and values, since the most ancient preliterate period of evolution of language. References of the 8th century BC - 19th century were the substratum for the application of this method.

**Results.** Historical prerequisites to the merge of the Hellenic and Latin cultures are mentioned in article. The main stages of the development of the Greek-Roman language and medical nomenclature are noted. Various semantic versions of separate terms and lexemes are given. Classical and original concepts of etymology of diverse logos are considered. The words of the antique origin, being the ancestors of the modern medical terms are specified. A detailed analysis of etymology and semantics of concepts and



terms in sections of anatomy, infectious diseases and pharmacognosy is made. Some episodes of scientific and social development which became the basis for emergence of new medical terms are given.

**Conclusion.** Hippocrates' works marked the onset of medical nomenclature. Medicine of Ancient Rome was only further development of medicine of Hellas and to a lesser extent represented the original phenomenon. Emergence of the enormous terminological layer in Renaissance is bound to the development of natural sciences. Modern medical nomenclature is a result of the development of doctoring through centuries.

**Keywords:** medical nomenclature, Latin, Ancient Greek language, antiquity, anatomy, infectious diseases, medicinal herbs

## Введение

Латинский язык (лат. *Lingua latina*) берет свое начало в глубокой древности от наречия латинов – народа, обитавшего в регионе Лация в центре Апеннинского полуострова. Название региона происходит от лат. *latus* – широкий, определяя равнинный характер местности, в отличие от прочего, преимущественного горного, рельефа Италии [7]. Таким образом, латины – это племя равнины.

Достоверно неизвестно, кто и когда впервые стал называть Элладу Грецией. Во всяком случае, эллины никогда не делали этого. Вероятно, имя *Греция* стране дали римляне по прозванию небольшого племени в области современной Фессалии. Самоназвание племени произошло от некоего Гракоса – одного из представителей местного царствующего дома.

Появление древнелатинского языка или архаичной латыни можно отнести к середине II тысячелетия до н. э. Классическая латынь, как литературный язык древних поэтов и философов, получила свое наибольшее развитие в конце I тысячелетия до н. э. и совпала с экспансией Рима и его превращением в крупнейшее государство Средиземноморья. Однако столкнувшись в Греции с превосходящим ее собственным уровнем просвещением и культурой, цивилизация Рима стала активно обогащаться трудами и концепциями эллинской науки, философии и религии. Не избежала данной тенденции и медицинская терминология. При слиянии понятий эллинского и римского начала сформировалась двязычная греко-латинская терминология, которую на наш взгляд целесообразно называть античной. Порой один и тот же объект в данной двязычной системе именуется и по-гречески, и по-латыни. Например: прилагательное *подъязычный*, как компонент термина «подъязычная слюнная железа», произносится на латинский манер – *sublingualis*, а в термине «подъязычный нерв» на греческий – *hypoglossus*; *легкие* по-латыни – *pulmones*, а *воспаление легких* по-гречески – *pneumonia*.

Латынь, хотя и является мертвым языком, но, благодаря многовековому использованию в среде ученых, продолжает динамично развиваться вместе с развитием науки. В этой связи уместно вспомнить слова историка-антиковеда А. В. Подосинова: «Если латынь и «мертва», то ее «смерть» была прекрасной – она «умирала» тысячу лет и оплодотворила собой большинство европейских языков». Так и в медицине ряд хорошо всем известных терминов является не преданием седой античной старины, а порождением времен более новых. В частности, появление термина «микроб» (от др.-греч. *micros* – малый и др.-греч. *bios* – жизнь) стало возможно лишь после того, как в 1676 г. голландский натуралист Антони ван Левенгук впервые увидел мир одноклеточных существ в оптический микроскоп.

В 1546 г. итальянский врач и анатом Джованни Филиппо Инграссиас открыл самую маленькую и самую легкую кость человеческого тела, а в 1549 г. испанский анатом Педро Химено впервые опубликовал ее описание. Однако ни один, ни второй не могли дать ей латинское название – «стремя». Дело в том, что в Древнем Риме стремениами не пользовались, и в латинском языке понятие «стремя» отсутствует. *Stades* – это комбинация от лат. *stare* – стоять и лат. *pes* – ступня [4]. Таким образом, спустя более тысячи лет после падения Западной Римской империи в латинском языке появился неологизм.

Впрочем, в медицинской терминологии появление новых наименований происходит не всегда благодаря научным открытиям, а только вследствие манипуляций с речевым материалом. В середине XVIII в. французский врач Франсуа Соваж впервые использовал суффикс *-itis* для обозначения воспаления брюшины [16]. С тех пор данная морфема, означающая воспаление, стала самой широко используемой в клинической терминологии и образовала целую систему заболеваний воспалительной природы.

«Отцом» современной медицины считается полупоупендарный греческий врач и философ Гиппократ (от др.-греч. *ipros* – составная часть ряда сложных слов, обозначающая принадлежность

или отношение к лошади, и др.-греч. *kratos* – сила, мощь, власть). Вероятнее всего, в дословном переводе его имя звучит как «Победа конницы».

В первой строке клятвы Гиппократы упоминаются четыре имени прародителей медицины. Кто они? Аполлон был врачом богов. Асклепий, или его римский двойник Эскулап, сын Аполлона – бог врачебного искусства. Гигиеня, дочь Асклепия – богиня здоровья, от ее имени берет свое название гигиена. Панакея, всеисцеляющая, другая дочь Асклепия: отсюда – панацея, лекарство от всех болезней, которое искали средневековые алхимики [1]. От вышеназванной династии вели свой род семейства потомственный врачей, так называемые асклеиады, к которым принадлежал и сам Гиппократ.

Термин «врач» по-древнегречески – *iatros*, он происходит от имени еще одной дочери Асклепия – Иасо, богини исцеления [1]. В русском языке древнегреческий вариант сохранился в слове «ятрогенный» – буквально «рожденный врачом» (в современной медицинской терминологии употребляется в контексте врачебной ошибки). От «*iatros*» происходит «*iatreia*» – лечение. Данный логос мы обнаруживаем, например, в словах: фтизиатрия – лечение чахотки, гериатрия – лечение стариков, педиатрия – лечение детей. Ныне совершенно неиспользуемое определение врача – демиург (др.-греч. *demiurge*). В соответствии с этим определением врач был человеком, занимавшимся общепольным ремеслом, то есть ремесленником, мастером, творцом [1, 2]. По-латыни «врач» – *medicus*. Понятия «медик», «медицина», столь широко представленные в русском языке, не нуждаются в комментариях. Однако необходимо отметить, что латинский термин «*medicatus*» – целебный, целительный, лечебный, имеет еще одно значение – волшебное средство, волшебство, чары. Так же как у всех народов на заре цивилизации, у древних латинян искусство врачевания сопоставлялось с колдовством и чародейством и изначально пребывало в ведении жречества и знахарства. В современном русском языке врачи зовутся докторами (от лат. *doctor* – учитель), что, вероятно, является своеобразной формулой вежливости для определения уважаемого человека.

Рассмотрим примеры этимологии и семантики терминов в разделах анатомии, отдельных заболеваний и некоторых лекарственных растений.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анатомия (др.-греч. *ana* – вновь и *temno* – режв, рассекаю) [5]. Скелет (др.-греч. *skeletos* – высушенный, иссохший, превратившийся в ничто) [6]. Возможно, название указывает на старинный способ изготовления скелета: высушивание на солнце или в горячем песке. Череп (лат. *cranium* от др.-греч. *kranio*, возможно от праиндоевропейского *karala* – скорлупа, оболочка). В русском языке черепом изначально называли глиняные горшки. Осколки глиняных черепов до сих пор именуются черепками. Теменная кость (лат. *os parietale* – пристеночная, стенная кость) [4]. В русском языке темя и теменные кости – слова однокоренные. В латинском языке темя – *vertex* – центр вращения неба, вершина, высшая ступень. Одно из значений – водоворот.

Говоря о темени, нельзя не вспомнить о родничках (лат. *fonticuli cranii* от лат. *fontanella* – родничок, фонтанчик, *fontana* – источник, ключ). Название исходит из терминологии итальянских хирургов XIII в., которые при болезнях глаз и носовой полости прижигали раскаленным железом в месте соединения венечного и стреловидного швов черепа, вызывая выделение жидкости, которую они считали вредным продуктом мозговой деятельности.

Однако, учитывая последнее из названных значений термина *vertex*, можно предположить о более древнем, нежели XIII в., происхождении понятия «родничок». В духовной практике индуизма в темени располагается психоэнергетический центр или чакра – сахасра. В переводе с санскрита – «тысяча лепестков». Представляется в виде лотоса, в основании которого полная луна, истекающая амритой (нектаром бессмертия и блаженства) аналогом греческой амброзии.

Височная кость (лат. *os temporale* от лат. *tempus* – время) [4]. Чаще всего седина у человека впервые появляется на висках. Поэтому и зовется висок в латинском языке «костью времени».

С волосным покровом человеческого тела и временем связано название еще одной кости. Лобковая кость (лат. *os pubis* от лат. *pubes* – возмужание, зрелость и буквально – растительность на лобке) [4]. Зрелость в древнем мире вряд ли ассоциировалась со срастанием трех тазовых костей в 14-16 лет, а вот с появлением волос в лобковой области, происходящем в этом же возрасте, вполне.

Скуловая кость (лат. *os zygomaticum* от лат. *zygos* – соединяющая ярмом) [4]. Скуловая кость соединяется с лобной, височной, клиновидной костями и верхней челюстью. Термин «ярмо» подразумевает хомут, одновременно возлежащий на шеях нескольких тягловых животных.

Не́бо (лат. *palatum*). В русском и латинском языках название не́ба имеют разную этимологическую основу. В русском – это, без сомнения, небосвод, простирающийся над ротовой полостью. Латинское наименование происходит от имени италийской богини скотоводства Палес (лат. *Pales*). Одно из мест ее культа находилось на Палатинском холме, до основания Рима служившем местом выпаса скота. На Палатине были вскормлены волчицей и воспитаны пастухом Фавстулом Ромул и Рем. Здесь же Ромул заложил город. Палатин – центральный из семи холмов Рима высотой сорок метров. На Палатине было построено много дворцов и культовых сооружений, например: дворец Августа Октавиана, храм Аполлона. В связи с этим Палатинум в латинском языке сделался именем нарицательным и стал обозначать любой дворец, чертог. От Палатинума в его нарицательном значении в русском языке произошли палаты княжеские или царские.

Почему же не́бо названо *palatum*? Твердое и мягкое не́бо в продольном разрезе похоже на холм, а конструкция носовой полости с носовыми раковинами напоминает арки дворцов и храмов, построенных на Палатинском холме.

Подъязычная кость (лат. *os hyoideum*). Термин, очевидно, берет начало от древнегреческих *hys*, *hyos* – свинья и *idio* – то же самое [4]. То есть, в буквальном переводе *hyoideum* звучит примерно как «то же самое, что есть у свиньи». По всей видимости, подъязычная кость человека внешне напоминала аналогичную кость свиньи или, с меньшей вероятностью, нижнюю челюсть этого животного.

Кости пальцев – фаланги (лат. *phalanges* от др.-греч. *phalagx* – продолговатый кусок чего-либо). Однако наименование термина можно отыскать и в эллинской мифологии. У ткачихи Арахны, за излишнее мастерство превращенной Афиной в паука, был брат Фаланг. За связь со своей сестрой он также был обращен могущественной богиней в другое паукообразное – сольпугу или фалангу [9]. Две педипальпы фаланги настолько гипертрофированы, что внешне неотличимы от ног. Таким образом, в отличие от восьминогих пауков, у фаланги ног как бы десять – по пять с каждой стороны, то есть по количеству пальцев на каждой руке человека.

Связка (лат. *ligamentum* от лат. *ligament* – завязка, перевязь, узы, путы). Фасция (лат. *fascia* – повязка, бинт, бандаж, шаль, платок, пеленка, пояс) [4]. Апоневроз (от др.-греч. *neurōn* – сухожилие, волокно, шнур, тетива, струна, нерв и др.-греч. *apo* – приставки со значением, в данном случае происхождения из чего-либо) [5, 6]. То есть апоневроз – это нечто, состоящее из сухожильных или нервных волокон. Мы видим, что и в древнегреческом языке термин «*neurōn*», и в латинском «*pervus*» в равной степени обозначали внешне похожие и нерв, и сухожилие.

Для сухожилий существовало еще одно определение (лат. *tendo* – тянуть, напрягать, вытягивать). Самое крепкое сухожилие человеческого тела – пяточное сухожилие (лат. *tendo calcaneus*) [4], именуемое еще Ахилловым. Примечательно, что смертельную рану от стрелы Ахилл получил в пятку, а не в пяточное сухожилие. Термин «Ахиллово сухожилие» появился в 1693 г. с легкой руки голландского анатома Ферейена Филиппа. До этого был принят термин «*tendo magnus*», введенный еще Гиппократом, а также «*chorda Hippocratis*».

Диафрагма (лат. *diaphragma* от др.-греч. *frin* – грудно-брюшная преграда). Второе значение данного термина в древнегреческом языке было – ум, мышление, мысль. Действительно, еще во времена Гомера диафрагма считалась обиталищем ума [1, 3].

Сердце (лат. *cor* от лат. *corona* – корона) [4]. Внешне система коронарных сосудов напоминает корону, облакающую сердце. Данная этимологическая связь подтверждается вторым названием коронарных сосудов – венечные – от «венец», являющегося синонимом к слову «корона».

В античном мире не сердце, а печень (лат. и др.-греч. *hepar*, *hepatos*, *iecur*) [4, 5] считалась важнейшим жизненным органом и седалищем страстей и чувств, а потому, в переносном значении, соответствовала современному понятию сердца. Ахилл поразили мечом Гектора в печень. Орел по наущению Зевса выклеивал печень у Прометея. Эрос своими стрелами изначально поражал людей именно в печень, а не в сердце. Женщины носили плод «под печенью» и только много позже «под сердцем».

Предсердие (лат. *atrium*). В латинском языке данным термином обозначали суд. Второе значение *atrium* – это своеобразная архитектурная деталь дома в Древнем Риме, являющая собой нечто среднее между прихожей, беседкой и гостиной. Данную часть жилища латинян можно кратко охарактеризовать как преддом. Этимологическое родство между изыском Римского зодчества и предсердием весьма вероятно.

Клапан (лат. *valva* – дверная створка) [4]. Митральный клапан (лат. *valva mitralis*). Митра – божество индоиранского происхождения, основными ипостасями которого были согласие, дружелюбие и солнечный свет. В Римской империи митраизм существовал незадолго до

возникновения и вместе с народившимся христианством. Многие постулаты двух этих религий были очень близки: день рождения Митры и Христа отмечается 25 декабря, общей является идея об окроплении святой водой, причащение хлебом и вином, вера в вознесение богочеловека на Небо, воскресение и бессмертие души, даже символ веры – крест – является общим и для христианства, и для митраизма. Правда, в христианстве крест представляет собой орудие казни, а в митраизме – солярный знак, отображение солнца. Не только общность концепций и смыслов имела в двух религиях. Христианство, одержав историческую победу над митраизмом, сохранило в себе само имя Митры. Дело в том, что солнечный бог появился на свет в шапке. Со временем именем его и стали называть шапку – митру, головной убор высшего духовенства. В православии митра имеет форму усеченной и перевернутой капли. В католичестве митра состоит из двух уплощенных направленных вверх конусов. Вот эта двойная митра и послужила первообразом для создания анатомического термина «*valva mitralis*».

Трикуспидальный клапан (лат. *valva tricuspidalis* от лат. *tres, tria* – три, трое и лат. *cuspidis* – острый конец, жало, копьё) [4]. Мы видим, что название трикуспидального клапана акцентировано на наличии именно трех створок. Хотя все клапаны сердца, за исключением двустворчатого митрального и одностворчатого рудиментарного Евстахиевого, являются трехстворчатыми.

Сосуд (лат. *vas*). Так же как и в русском языке обозначает и посуду, и часть человеческого тела. Артерия (др.-греч. *arteria* от др.-греч. *aer* – воздух и *tereō* – содержание) [4, 5]. Дословный перевод термина «*arteria*» – «содержащая воздух». Дело в том, что у трупа артерии пусты, так как вся кровь скапливается в венозном русле. При вскрытии порожняя и спавшаяся артерия тут же расправляется, наполняясь воздухом и создавая иллюзию, что именно таковой она была и у живого человека.

Трахея тоже принималась как артерия. Она и похожа на крупный артериальный сосуд, и наполнена воздухом. Др.-греч. *traheia* происходит от *trachys* – шероховатый, неровный, и *arteria*. То есть трахея – это шероховатая артерия.

Аорта (лат. *aorta*) получила свое название по аналогии с воротной веной (лат. *vena portae*), но в сокращенном варианте. *Aorta* от др.-греч. *arteria* и лат. *portae*, то есть воротная артерия.

Вена (лат. *vena*). У трупа вены переполнены кровью, то есть они как бы являются домом, пристанищем, местилещем крови. Возможно в прошлом «вена» была синонимична понятию самой крови. Так лат. *vendetta* – это «кровная месть», она происходит из лат. *vindicta* – «мщение, наказание», от *vindicare* – «качать, мстить». Далее в этой связи прослеживается определенное родство понятий местилещи крови (лат. *vena*) и главного римского напитка – вина (лат. *vinum*), одним из названий которого было «кровь Бахуса».

Омонимом термина «*vena*» в латинском языке была рудная жила. В русском языке кровь в минувшие века также звалась рудой.

В 1661 г. итальянский биолог и врач Марчелло Мальпиги, используя линзы со сто восьмидесятикратным увеличением, впервые наблюдал тончайшие сосуды, связывающие артерии и вены. Открытые им сосуды он назвал капиллярами (лат. *capillago* – волос, *capillaries* – волосной). Согласно расхожей легенде это название он почерпнул в творчестве своего земляка Сандро Боттичелли. А именно в его самой известной картине «Рождение Венеры», на которой античная богиня любви и красоты изображена с распущенными, развевающимися на ветру волосами. Принятию решения о названии новой анатомической структуры капилляром или волосом, разумеется, способствовало и созвучие имени Венера (лат. *Venus*) и названия кровеносного сосуда – вена (лат. *vena*).

Язычок мягкого нёба (лат. *uvula* от лат. *uva* – виноградная гроздь). Миндалины (первоначально от др.-греч. *amigdalīs* – миндаль). Это первое значение сохранено в русском переводе термина [12]. Латинское звучание термина – *tonsilla*. Омоним к нему – «причальный столб». Имеется ли смысловая связь между двумя значениями термина «*tonsilla*» весьма гадательно.

Пищевод (лат. *esophagus* от лат. *esog* – едок, пожиратель и *phago* – обжора) [4]. То есть пищевод – это двойной обжора или едок из едоков. Поджелудочная железа (лат. *pancreas* от др.-греч. *kreas* – мясо и приставки *pan* – все, весь, целый, везде, целиком, во всех отношениях) [4]. Эта приставка придает словам значение всеобщности, всеохватности. В русском языке примерами использования данной приставки являются: панславянский, пандемия, пантеизм. Название «*pancreas*» очевидно подразумевает, что поджелудочная железа вся целиком состоит из мяса.

Головка полового члена (лат. *glans* – желудь, каштан, метательный снаряд для пращи). Яички (лат. *testis* – дословно «свидетель», подразумевается «свидетель мужественности»). Простата (лат. *prostate* от др.-греч. *prostatis* – поставленный впереди, передовой боец, глава, вождь,

главнокомандующий) [4]. Возможно, слова «председатель» и «президент» этимологически связаны с термином «простата».

В заключение раздела, посвященного анатомии, хочется упомянуть об органе, которого у человека нет – кость полового члена (лат. *baculum* — палка, посох). Данная кость имеется у многих млекопитающих, в том числе у высших приматов. У предка человека, очевидно в связи с переходом к прямохождению и большей моногамностью в сравнении с обезьянами, кость пропала. Однако утрата бакулума, согласно одному из толкований древнего литературного источника, не имела ничего общего с процессом эволюции. В Книге Бытия Господь Бог извлекает у спящего Адама ребро и создает из него Еву. Специалист по анализу библейских текстов, профессор Американского еврейского университета в Бел-Эр Зайони Зевит выдвинул новую версию происхождения Евы. По его мнению, слово «ребро» было неточно переведено с древнееврейского первоисточника. Правильнее, считает Зевит, его нужно относить к кости, которая в науке известна как бакулум. Нужно признать, что данное утверждение не лишено логики. У современного человека все ребра на месте, а бакулум как раз отсутствует.

Идея сотворения женщины из детородного органа мужчины не уникальна. В период создания Книги Бытия (примерно XVIII-X вв. до н. э.) берет свое начало и возникновение античной мифологии. Афродита появилась на свет вовсе не из морской пены, а из гениталий Урана, которого оскотил собственный сын Кронос, и бросил их в море.

В древнегреческом языке понятию «болезнь» были даны следующие определения: «*nosos*» и «*astheneia*». От первого в современной медицинской терминологии произошел термин нозология – учение о болезнях, от второго – астения, синдром хронической усталости. В латинском языке болезнь именовалась *morbis* и имела общий корень со словом смерть – *mors*.

Др.-греч. *thanatos* – смерть – происходит от имени Танатоса, бога смерти, чаще всего изображаемого в виде крылатого мальчика с потухшим факелом в руке и, между прочим, являющегося братом-близнецом бога сна Гипноса. Но если Танатос олицетворял легкую, мирную смерть, то еще один его братец – Морос – нес ответственность за насильственную гибель [9]. От его имени и произошло латинское наименование смерти. Однако корень «*mors*» и в имени персонажа античной мифологии, и в римском определении смерти имеет связь с временами более древними, чем эпоха античности, и восходит к праиндоевропейским истокам. В русском языке этот корень до сих пор сохранился в своем чистом виде в слове «мор», определяющем повальную массовую смерть, эпидемию. Не исключено, что имя персонажированного природного явления Мороза также имеет этимологическую связь с вышеназванным персонажем эллинской мифологии.

Во времена, предшествующие появлению антибиотиков, бесспорно, инфекционные болезни, часто принимающие характер эпидемий, пожидали самый обильный урожай человеческих жизней.

В 1841 г. лейб-медик прусского короля Кристоф Вильгельм Гүфеланд ввел в обращение созданный им новый термин – инфекция. Гүфеланд придавал термину значение «заражение болезнью». Однако изначальный смысл слова *infectio* находился в несколько иной смысловой плоскости: лат. *infectio* – окрашивание, растление, изнасилование, лат. *inficio* – смешивать, пропитывать.

Латинский термин *pestis*, которым в настоящее время определяют чуму, во времена античности обозначал всякую заразную болезнь, склонную вызывать эпидемии и имеющую высокую летальность. И в Древней Греции, и в Риме бытовала высокая общность терминологических понятий. Так, афинская чума, в V в. до н. э. унесшая жизни трети населения города, в том числе жизнь знаменитого Перикла, на поверку оказалась брюшным тифом. Тиф (от др.-греч. *typhos* — дым, чад, туман) [6]. Древнегреческие врачи называли этим словом любое острое лихорадочное состояние, сопровождающееся помрачением сознания.

Холера (др.-греч. *cholera*). Допустимо несколько этимологических толкований данного термина. Возможно происхождение от древнееврейского *chaul rah* – дурная болезнь или, собственно, из древнегреческих элементов: *chole* (желчь) или *cholas* (кишки, внутренности) и *theo* (течь, истекать). В Древней Греции имя *cholera* было метафорически присвоено водосточному желобу [8].

Лепра (др.-греч. *lepra* от *lepras* – шероховатый, бугристый). Во времена Гиппократом словом *lepra* именовали болезнь, ныне называемую псориазом. Лишь в III в. н. э. данное определение приобрело современное значение. Ни одна из других болезней не имела в разные времена и в разных странах столь внушительного количества живописных имен как лепра. Так, в Древней Элладе характерные деформации лица прокаженных вызывали ассоциации со львом (др.-греч. *leontos* – львиный), слонем (др.-греч. *elephantos* – слоновый) и даже сатиром (др.-греч. *satyros* – принадлежащий сатиру).

Оспа – славянский термин, происходит от глагола «сыпать, осыпать» [13]. Латинское название оспы *variola* – «пятнистость» закрепилось за болезнью лишь с 570 г., и впервые было употреблено епископом Марием Аваншским, святым почитаемым Римско-католической церковью.

До этого времени для обозначения оспы также использовался термин «*pestis*», чаще всего с добавлением определяющего цвет прилагательного: черная, красная. Не все эпидемии, именованные в исторических источниках чумой, представляли собой именно это заболевание в его современном понятии. И часть из них, бесспорно, была оспой.

Оспа, а именно ее коровья разновидность, запустила в жизнь медицинский термин, получивший впоследствии широчайшее распространение – вакцинация (от лат. *vaccus* — корова). В 1796 г. английский врач Эдвард Дженнер впервые искусственно привил восьмилетнего мальчика содержимым папулы от доярки, больной коровьей оспой. Спустя полтора месяца, при попытке инфицирования мальчика натуральной оспой, заболевание у него не развилось.

С XV в. черная оспа стала настоящим бичом Европы. Врачи того времени утверждали, что «каждый человек должен болеть оспой хотя бы один раз в жизни». А английский историк Томас Маколей писал: «Моровая язва или чума была более смертельна, но зато она посетила наш берег лишь однажды или дважды на памяти людей, тогда как оспа неотступно пребывала между нами, наполняя кладбища покойниками, терзая постоянным страхом всех тех, которые еще не болели ею, оставляя на лицах людей, жизнь которых она пощадил, безобразные знаки, как клеймо своего могущества, делая ребенка неузнаваемым для родной матери, превращая красавицу-невесту в предмет отвращения в глазах жениха». Действительно, тогда в Европе тяжело было найти человека без знаков оспы на лице. Именно оспа послужила стимулом к развитию косметической индустрии: пудры, белила и румяна маскировали уродливые оспенные шрамы и придавали лицу здоровый и благообразный вид.

Дифтерия (от др.-греч. *diphthera* – шкура, кожа) [5]. Пленчатый дифтерийный налет визуально напоминает кусок звериной шкуры, прилипший к органам зева. Столбняк (лат. *tetanus* от др.-греч. *titaino* – натягивать, прицеливаться из лука) [4, 6]. Оспитотонус, зачастую развивающийся в период разгара столбняка, делает похожим тело больного на натянутый лук. От др.-греч. глагола *titaino*, вероятнее всего, произошло название мифических существ титанов. Бешенство (лат. *rabies*). И русское, и латинское названия болезни однозначно указывают на одержимость больного бесами.

Сибирская язва. Современное название болезнь получила только в конце XVIII в. из-за своего преимущественного распространения в западносибирских губерниях России [14]. Однако в античном мире она была хорошо известна, не раз упоминалась в сочинениях авторов того времени и именовалась антракс (др.-греч. *anthrax* – уголь, антрацит) либо карбункул (лат. *carbunculus* – уголь или любой драгоценный камень красного цвета) [4, 5].

Малярия (от лат. *mala aëria* – плохой воздух) [4]. Данное название болезнь получила лишь в Средние века. Одно из ранее известных ее названий – болотная лихорадка [11]. Малярия – пожалуй, наиболее древняя болезнь человека, нашедшая свое отражение в литературных памятниках многих народов. По мнению некоторых историков, малярия послужила одной из причин падения Римской империи. В период экономического и политического упадка империи в «железные» легионы Рима перестала прибывать молодежь сначала из низменных районов Апеннинского полуострова, а потом и из горных. Причина в эпидемии малярии, охватившей население метрополии. Таким образом, болотная лихорадка, являясь одной из виновниц краха империи, причастна и к переносу латинского языка в разряд мертвых.

Врачи древнего мира справедливо полагали, что нет такого растения, которое не обладало бы лечебными свойствами, и нет такой болезни, которую нельзя было бы растениями вылечить. Аптека, созданная самой природой, разве что за исключением районов Крайнего Севера, всегда была рядом с человеком. Пытливому уму исследователя оставалось лишь методом проб и ошибок, порой фатальных, отделить в растительном царстве лекарства от ядов. А дозы ядов искусно уменьшить так, чтобы и яд превратился в лекарство.

Фармакогнозия (от др.-греч. *pharmakon* – лекарство, яд и *gnosis* – изучение, познание) – одна из фармацевтических наук, изучающая лекарственные растения. Отцами фармакогнозии в античном мире являлись: древнегреческий естествоиспытатель, философ и ботаник Феофаст, автор знаменитого трактата «Исследование о растениях»; греческий ученый Диоскорид, знаменитая книга которого «Лекарственные вещества», была авторитетным руководством в течение многих веков; крупнейший представитель древнеримской фармации и медицины Гален [10].

Остается только гадать, какую из задач при создании мира растений древнеримская богиня Флора полагала приоритетной – медицинскую или эстетическую. Являясь кладезем лекарственных

средств, цветы, без сомнения, являют собой одно из главных украшений мира. В нашей работе мы преимущественно рассмотрим лекарственные растения, входящие в перечень, разрешенный к медицинскому применению в России.

Адонис весенний (лат. *Adonis vernalis*), еще именовый горичветом, – один из самых ранних весенних цветов. Адонис – сын первого царя Кипра Кинира и Мирры. Отец Адониса одновременно являлся и его дедом. Дочь Кинира Мирра, восплавав грешной любовью к собственному отцу и пользуясь темнотой, проникла в его покои. После состоявшегося инцеста отец раскрыл обман своей дочери и хотел немедленно ее убить. Однако Мирре удалось спастись. Она бежала в Южную Аравию, где превратилась в мирровое дерево. Илифия – в античной мифологии богиня-родовспомогательница – из щели в коре извлекла младенца Адониса. Достигнув мужественности, Адонис стал настолько красив, что в него влюбилась сама Афродита. Адонис погиб на охоте: вепрь ударил его клыком в бедро. По одной из версий, в вепря превратился бог войны Арес, бывший любовником Афродиты. По другой – вепря наслала отвергнутая Адонисом Персефона – богиня плодородия, царства мертвых и супруга Аида. В любом случае Адониса погубила чужая ревность. Из капель крови Адониса, упавших на землю, выросли цветы, названные его именем. Однако данное положение верно лишь для адонисов красного цвета, желтые вряд ли могли претендовать на происхождение из крови. Второй вариант развития событий предполагает, что цветы, названные адонисом весенним, родились из слез, пролитых безутешной Афродитой [9].

Алтей лекарственный (лат. *Althaea officinalis* от др.-греч. *Althaca* – исцелять) [4]. Безвременник великолепный (лат. *Colchicum speciosum* от др.-греч. *Kolchis* – Колхида, историческая область на Черном море, где безвременник весьма распространен). Белена черная (лат. *Hyoscyamus niger* от др.-греч. *hvs, hvos* – свинья и *kvamos* – бобы). Внешне белена не похожа ни на какие бобы. Смысл названия вряд ли понятен. Толочнянка обыкновенная (лат. *Arctostaphylos uva ursi* от др.-греч. *arctos* – медведь и *stahylos* – лоза). Вторая часть названия дублирует первую: лат. *uva* – виноград и *ursi* – медвежий.

С виноградом сопоставляется ещё одно лекарственное растения из семейства вересковых – брусника (лат. *Vaccinium vitis idaea* – виноградная лоза с горы Ида, высочайшей горы острова Крит).

Авран лекарственный (лат. *Gratiola officinalis* – буквально «лекарственная благодать») [4, 5, 6]. Русское название «авран» в свою очередь происходит от лат. *aurum* – золото. Интересно, что под золотой лекарственной благодатью подразумевается сильнейший и изнурительный понос, вызываемый этим травянистым растением.

Борец или аконит (лат. *Aconitum*) [10]. Есть две версии происхождения названия. Согласно первой, Геракл, выполняя свой двенадцатый подвиг, пленил и вывел из царства мертвых трехголового пса Цербера. У бедного животного, ослепленного светом солнца, случился приступ бешенства, сопровождающийся обильным слюнотечением. Там, куда попала слюна чудовища, выросли стройные ядовитые растения. Так как эти события происходили неподалеку от города Акони, в его честь растение было названо аконитом [9]. В соответствии со второй версией, соком ядовитого растения в прошлом смазывали наконечники стрел. От др.-греч. *aconition* – стрела – растение и получило свое название.

Пион уклоняющийся (лат. *Paeonia anomala* от др.-греч. *paionios* – целительный, исцеляющий) в России известен как Марьян корень. Бывало, что и самые альтруистически настроенные боги античного пантеона вели себя малопривлекательно и нечистоplotно. Так Асклепий, бог медицины и врачевания, проникнувшись жестокой завистью к своему ученику Пеану, решил его отравить. Дело в том, что дар ученика излечивать людей от болезней превосходил умение самого учителя. Свой смертный приговор Пеан подписал, когда излечил бога Аида от ран, нанесенных Гераклом. Однако Аид, узнавший о злых намерениях Асклепия, в благодарности за оказанную ему помощь не дал Пеану умереть. Он превратил искусного врача в красивый лекарственный цветок, названный в честь него пионом [9]. Впрочем, возможно, пион получил свое название от географической области Пеонии, располагавшейся примерно к северу от современной Македонии, где этот цветок обильно произрастал.

Календула (лат. *Caléndula*). Название растения происходит от латинского слова *calendae*, обозначающего первый день каждого месяца. В условиях теплого средиземноморского климата неприхотливая календула находилась в состоянии цветения круглый год. Каждый месяц и соответственно каждый первый день месяца новые соцветия растения сменяли друг друга.

Пустырник (лат. *Leonógus* – львиный хвост). Пучок верхних листьев растения отдаленно напоминает кисть львиного хвоста.

Тысячелистник (лат. *Achilléa*). Судя по латинскому названию, тысячелистник – это трава, которой герой Троянской войны Ахилл исцелял раны. Очевидно, что не свои, так как после купания в Стиксе все тело его, за исключением стопы, сделалось неувязимым.

Ландыш (лат. *Convallária*). Название растению дано в XVIII в. Карлом Линнеем на основе латинского названия *Lilium convallium* – лилия долин [4,10]. В Средние века в Европе ландыш почитался эмблемой терапии.

Болиголов пятнистый (лат. *Conium maculatum*). Вторая часть названия берет начало от лат. *maculosus* – пятнистый, запятанный, испачканный. Первая часть, по нашему мнению, происходит от др.-греч. *konikos* – конический, *konion* – маленький конус, указывая на форму семени болиголова пятнистого [4, 5, 6]. Несмотря на довольно частое применение болиголова в медицинских целях, свою широкую известность он приобрел не этим. В Древней Греции его использовали в качестве «официального» яда для лишения жизни осужденных на смерть. Вообще производство и продажа ядов в Древней Греции были делом вполне свободным и легальным. Надо полагать, что доктрина эллинского гуманизма подразумевала самоубийство вполне достойным освобождением от безнадежной горести или печали и, в не последнюю очередь, от старости. Гераклид Понтийский (писатель IV в. до н. э.) рассказывал, что на Косе (остров в Эгейском море) старики не ожидают естественной смерти, но кончают с собой, пока они еще сильны и не заболели тяжелой болезнью, с помощью какого-нибудь яда, чаще всего – болиголова [1, 15]. Самым известным случаем применения этого растения с смертельной целью, без сомнения, является казнь Сократа. Тремя с половиной веками позже разбитый римлянами понтийский царь Митридат VI принял сок болиголова. Но отравиться ему не удалось. В юности, опасаясь отравителей, Митридат длительно, в малых дозах приучал свой организм к действию яда. Упражнения юности не пропали даром. Сок болиголова стал для него безвреден. Легкая смерть от яда оказалась недостижима для Митридата, пришлось воспользоваться мечом своего телохранителя...

Одно из славянских народных названий болиголова – омег. Истоки этого названия надо искать в греческом алфавите. Последняя его буква – Ω, ω – омега. Смысловое толкование этимологической связи между буквой и названием растения, на наш взгляд, следующее: символ «омега» в переносном значении часто употребляют в качестве чего-то последнего, конечного, завершающего. А употребление болиголова (омега) в пищу для субъекта, его употребившего, будет конечным и заключительным деянием в жизни.

Некоторые растения хранят в своих названиях заблуждения и суеверия прошлых лет. Чистотел (лат. *Chelidonium* от др.-греч. *Chelidon* – ласточка) [4, 5, 10]. Базисом для появления названия послужило то, что многие поколения врачей полагали чистотел полезным для лечения глазных заболеваний. Эта вера была основана не на практике древних целителей и даже не на народных поверьях, а на старинной легенде, в которой говорилось о том, что ласточка лечит глаза своим ослепшим птенцам соком чистотела.

Страстоцвет или пассифлора (лат. *Passiflōra*). Название происходит от лат. «*passio*» – страдание и «*flos*» – цветок. В 1610 г. итальянский религиозный деятель Джакомо Босио описал цветок, привезенный в Европу из Нового Света, как наглядное воплощение Страстей Христовых. В элементах соцветия и листьев он отыскал и подобие гвоздей, которыми были прибиты к кресту ступни и руки Христа, и пять ран на теле Христа (четыре на руках и ногах от гвоздей и одна на правом ребре от копья), и терновый венец с шипами, и копьё, пронзившее Христа, и даже тридцать сребреников, полученных Иудой Искариотом за предательство.

Спорынья (лат. *Claviceps* от лат. *clavis* – ключ, крючок, гвоздь и лат. *caput* – голова) [4]. Буквальный перевод термина – крючкоглавый или гвоздеголовый. Строго говоря, спорынья не относится к царству Флоры, так как является не растением, а грибом. В Европе ни на заре античности, ни в эпоху Средневековья ничего не знали о свойствах грибка-паразита, живущего на колосьях ржи и пшеницы. В Средние века из-за употребления хлеба, зараженного спорыньей, возникали целые эпидемии так называемого «Антониева огня» или эрготизма – пищевого токсикоза, вызванного алкалоидами спорыньи. Возможно, подобные эпидемии, сопровождающиеся галлюцинациями, бредом, приступами тревоги и страха, виновны в преступлениях инквизиции и крестовых походах. При всем том, в античном мире отношение к спорынье было не только терпимым, но и весьма приятным. Образно говоря, в седой древности на протяжении многих веков спорынья умело «исполняла» роль волка в овечьей шкуре. В античной живописи Деметра, богиня плодородия и кровительница земледелия, изображалась в одеяниях, покрытых спорыньей. Именно в таком убранстве сочеталась она с сыном Зевса Ясионом на трижды вспаханном поле, родив затем на пашне Плутоса – бога богатства. Деметра являлась одной из ипостасей богини-матери, с корнями входящими еще в доиндоевропейскую эпоху. В древнеиндийской мифологии ее звали Притхви, в иранской – Анахита, в славянской – Мать-Сыпа-Земля. Без этимологического разбора славянского термина «спорынья» [13] ее культовое значение



останется не до конца понятным. В России практически повсеместно произрастает горец птичий (лат. *Polygonum aviculare* – гречиха птичья), имеющий народное название – спорыш. «Спорыш» и «спорынья» слова одного корня и общего происхождения. Они происходят от др.-рус. спорын, спор – изобилие, избыток, прибыль, урожай. Глагол «спорится» того же генеза. Название растению спорыш дано за способность быстро и споро восстанавливать поврежденные побеги, расти и давать урожай в самых неблагоприятных условиях. Мало того, в древних славян Спорыш, как воплощение плодородия, был персонифицирован. Он представлялся в виде белоголового, кудрявого парня, ходившего по полям. Там, где появлялся Спорыш, можно было отыскать двойной колос, или Царь-колос, который и именовали спорышем или спорыньей. Такой колос рассматривался как близнечный символ плодородия. Из двойных колосьев плели обрядовые венки, для увеличения плодovitости добавляли в корм скоту, варили общинное пиво. Однако находка такого колоса – явление не столь уж частое. Вот и выступал в роли двойного колоса нехитрый природный суррогат – колос, пораженный спорыньей. Наличие в латинском и древнегреческом языках существительного «spora» [4, 6] – «сеяние, посев», восходящего к праиндоевропейскому «sper» – «разбрасывать, засеивать», говорит о чрезвычайной древности культа Спорыша и спорыньи.

## Заключение

Медицинская терминология являет собой достаточно узкую грань наследия, оставленного нам великой античной цивилизацией. Но, без всякого сомнения, грань яркую и высокохудожественную. Она вобрала в себя и колоритные идеи мифологии, и выразительные концепции науки, и красноречивые ассоциативные образы окружающего мира.

В современном обществе медицина осталась единственной из наук, в которой в качестве интернационального общения используется греко-римский язык. «Из всех искусств медицина – самое благородное». Эти слова принадлежат Гиппократу. От «отца» медицины трудно ожидать иного суждения о своем детище. Однако более чем за четыреста лет до рождения Гиппократа другой грек по имени Гомер изрек: «Сотни воителей стоит один врачеватель искусный». Очевидно, что спустя тысячи лет почитание и пиетет между древней античной культурой и медициной остается взаимным.

## Литература (references)

1. Гиппократ. Избранные книги. Т.1. – М.: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936. – 736 с. [Gippokrat. *Izbrannye knigi. T.1.* Selected books. V.1. – М.: State publishing house of biological and medical literature. – Moscow, 1936. – 736 p. (in Russian)]
2. Гиппократ. Сочинения. Т.2. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1944. – 512 с. [Gippokrat. *Sochineniya. T.2.* Compositions. V.2. – М.: State publishing house of medical literature. – Moscow, 1944. – 512 p. (in Russian)]
3. Гиппократ. Сочинения. Т.3. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1941. – 366 с. [Gippokrat. *Sochineniya. T.3.* Compositions. V.3. – М.: State publishing house of medical literature. – Moscow, 1941. – 366 p. (in Russian)]
4. Дворецкий И.Х. Латинско-русский словарь. – М.: Русский язык, 1976. – 1096 с. [Dvoreckij I.H. *Latinsko-russkij slovar'*. Latin-Russian dictionary. – Moscow: Russian, 1976. – 1096 p. (in Russian)]
5. Дворецкий И.Х., Соболевский С.И. Древнегреческо-русский словарь. Т.1. – М.: Государственное издательство иностранных и национальных словарей, 1958. – 1043 с. [Dvoreckij I.H., Sobolevskij S.I. *Drevnegrechesko-russkij slovar'*. T.1. Ancient Greek-Russian dictionary. V.1. – М.: State publishing house of foreign and national dictionaries. – Moscow, 1958. – 1043 p. (in Russian)]
6. Дворецкий И.Х., Соболевский С.И. Древнегреческо-русский словарь. Т.2. – М.: Государственное издательство иностранных и национальных словарей, 1958. – 1906 с. [Dvoreckij I.H., Sobolevskij S.I. *Drevnegrechesko-russkij slovar'*. T.2. Ancient Greek-Russian dictionary. V.2. – М.: State publishing house of foreign and national dictionaries. – Moscow, 1958. – 1906 p. (in Russian)]
7. Долгушина Л.В. Латинский язык и основы медицинской терминологии. – Новосибирск: Новосибирский государственный университет, 2015. – 96 с. [Dolgushina L.V. *Latinskij yazyk i osnovy medicinskoj terminologii. Latin and bases of a medical nomenclature.* Latin and bases of a medical nomenclature. Novosibirsk: Novosibirsk State University, 2015. – 96 p. (in Russian)]
8. Карузин И.П. Словарь анатомических терминов. – М.: Главное управление научными учреждениями, 1928. – 296 с. [Karuzin I.P. *Slovar' anatomiceskikh terminov.* Dictionary of anatomic terms. – Moscow: Head department scientific institutions, 1928. – 296 p. (in Russian)]

9. Кун Н.А. Легенды и мифы Древней Греции. – М.: Вече, 2010. – 464 с. [Kun N.A. *Legendy i mify Drevnej Grecii*. Legends and myths of Ancient Greece. – Moscow: Veche, 2010. – 464 p. (in Russian)]
10. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. – М.: Медицина, 1991. – 560 с. [Murav'eva D.A. *Farmakognosiya*. Pharmacognosy. – Moscow: Medicine, 1991. – 560 p. (in Russian)]
11. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.1. – М.: Прогресс, 1986. – 576 с. [Fasmer M. *Etimologicheskij slovar' russkogo yazyka. T.1*. Etymological dictionary of Russian. V.1. – Moscow: Progress, 1986. – 576 p. (in Russian)]
12. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.2. – М.: Прогресс, 1986. – 672 с. [Fasmer M. *Etimologicheskij slovar' russkogo yazyka. T.2*. Etymological dictionary of Russian. V.2. – Moscow: Progress, 1986. – 672 p. (in Russian)]
13. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.3. – М.: Прогресс, 1987. – 832 с. [Fasmer M. *Etimologicheskij slovar' russkogo yazyka. T.3*. Etymological dictionary of Russian. V.3. – Moscow: Progress, 1987. – 832 p. (in Russian)]
14. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.4. – М.: Прогресс, 1987. – 864 с. [Fasmer M. *Etimologicheskij slovar' russkogo yazyka. T.4*. Etymological dictionary of Russian. V.4. – Moscow: Progress, 1987. – 864 p. (in Russian)]
15. Феофаст. Исследование о растениях. – Ленинград: Издательство академии наук СССР, 1951. – 592 с. [Feofast. *Issledovanie o rasteniyah*. A research about plants. – Leningrad: Publishing house of academy of Sciences of the USSR, 1951. – 592 p. (in Russian)]
16. Чернявский М.Н., Тверковкина Е.П., Окатова Л.М. и др. Латинский язык и основы медицинской терминологии. – Минск: Вышэйшая школа, 1989. – 352 с. [CHernyavskij M.N., Tverkovkina E.P., Okatova L.M. et al. *Latinskij yazyk i osnovy medicinskoj terminologii*. Latin and bases of a medical nomenclature. – Minsk: Vysheyshey school, 1989. – 352 p. (in Russian)]

#### **Информация об авторах**

*Агафонов Андрей Николаевич* – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Поликлиника №4», Смоленск. E-mail: andrey.agafonoff@yandex.ru

*Агафонов Вадим Андреевич* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agafonovvadym@yandex.ru

## ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

**ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ МОЛОТКОВ**

OLEG VLADIMIROVICH MOLOTKOV



Доктор медицинских наук профессор  
Олег Владимирович Молотков  
(1939-2018)

14 ноября 2018 года на 80-м году жизни скончался Молотков Олег Владимирович заведующий кафедрой патологической физиологии Смоленского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, ветеран труда, отличник здравоохранения.

Молотков Олег Владимирович родился в 1939 году. Окончил Смоленский государственный медицинский институт по специальности лечебное дело в 1962 году. Работая в Смоленском государственном медицинском университете с 1970 года, он воспитал не одно поколение высокопрофессиональных кадров отечественной медицины, ставших элитой российской медицинской науки. Олег Владимирович внес огромный вклад в развитие кафедры, совершенствуя и внедряя новые технологии, под его руководством постоянно проводилась научно-исследовательская и учебно-методическая работа, повышался профессионализм работников кафедры.

Олег Владимирович был квалифицированным специалистом, опытным педагогом и ученым. Автор более 280 научных и научно-методических работ, 4 монографий, 6 изобретений, учебных пособий. Под его руководством защищены 18 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Он был действительным членом Лазерной Академии наук Российской Федерации, членом президиума ассоциации ученых Смоленской области, председателем президиума Смоленского регионального отделения общероссийской общественной организации «Российское земское движение», с 2001 года – заместителем председателя комитета Народного собрания Смоленской области.

Многолетняя плодотворная научная и педагогическая деятельность Молоткова Олега Владимировича была неоднократно отмечена наградами: медаль «Ветеран труда», нагрудный знак «Отличник здравоохранения», Почетная грамота Администрации Смоленской области, грамоты Смоленского государственного медицинского университета. За вклад в развитие медицины и

здравоохранения Олег Владимирович награжден Серебряной медалью Российской академии естественных наук, а за разработку фундаментальных проблем патофизиологии он награжден медалью им. А.Д. Сперанского.

Светлая память о Молоткове Олеге Владимировиче навсегда останется в сердцах его родных, коллег, друзей, учеников.

Коллектив Смоленского государственного медицинского университета, профессорско-преподавательский состав, студенты, ординаторы глубоко скорбят о смерти Молоткова Олега Владимировича и выражают соболезнования его родным и близким.

Коллектив кафедры патологической физиологии

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»  
ЗА 2018 год (том 17)

№1

Аболмасов Н.Н., Адаева И.А., Хачатрян А.В., Чеботаренко О.Ю., Лукин О.А. Анализ сроков функционирования и причин удаления опорных зубов при изготовлении искусственных коронок. – №1. – С. 167-170.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс после субтотальной ишемии. – №1. – С. 24-29.

Витчук А.В., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Слабкая Е.В., Волкова Е.В., Битюцкая В.В., Мешкова Р.Я. Клиническая эффективность витамина D в комплексной терапии больных с различной степенью активности хронической спонтанной крапивницы. – №1. – С. 126-131.

Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Стешиц А.С., Кирсов П.П. Распространенность антимикробной резистентности *Helicobacter pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. – №1. – С. 106-111.

Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Сосин Д.В., Кулагин К.Н., Шалаева О.Е., Путенкова Л.Ю. Защитный эффект металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксических веществ в опытах на крысах, переживающих острую гипоксическую гипоксию. – №1. – С. 48-55.

Кабалык М.А. Взаимосвязи сосудистого ремоделирования и структурного прогрессирования остеоартрита. – №1. – С. 99-105.

Камышникова К.А., Маслова Н.Н., Довгань Е.В. Современные проблемы вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний. – №1. – С. 171-178.

Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Шиков А.Н. Влияние комплекса гликозилированных полипептидов, выделенных из морских ежей, на активность изоформ циклооксигеназы и 5-липоксигеназу. – №1. – С. 37-42.

Кащенко С.А., Семенчук С.Н. Влияние имунофана на органомерические параметры надпочечников лабораторных животных в эксперименте. – №1. – С. 19-23.

Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М., Азизов И.С., Жумакаев А.М., Халмуминов Д.Д. Уровень внутрибрюшного давления в динамике развития острой кишечной непроходимости. – №1. – С. 43-47.

Лихачев С.А., Ващилин В.В., Буняк А.Г., Алексеев В.В., Забродец Г.В. Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью паркинсона: показания, порядок отбора, результаты лечения. – №1. – С. 137-142.

Марков А.А., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б., Паромова Я.И. Регулирующее влияние экзометаболитов *Bifidobacterium Bifidum* на пролиферативную активность условно-патогенных микроорганизмов. – №1. – С. 56-62.

Мацюк Я.Р., Вороник Ю.Н., Михальчук Е.Ч. Возрастные особенности структуры семенников крыс второго поколения, полученного от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери. – №1. – С. 63-68.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Герасимов С.А., Морозова Н.В., Давыдова Ж.А., Новикова М.А. Случай катастрофического антифосфолипидного синдрома. – №1. – С. 143-148.

Морозова Т.Е., Миннигулов Р.М., Юдина И.Ю., Лычагин А.В. Анализ межлекарственных взаимодействий у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. – №1. – С. 112-119.

Мурзалиев А.Д., Жолдошбеков Е.Ж., Авазов Б.А. Опыт использования озонотерапии в урологии. – №1. – С. 94-98.

Мусин И.И., Ящук А.Г., Масленников А.В., Гайсина К.А., Иваха В.И., Шугинова В.В., Искандарова А.Р. Опыт хирургического гемостаза во время кесарева сечения. – №1. – С. 120-125.

Некрасов А.Ю., Истомина Н.П., Величко Е.А. Лапароскопическая ненатяжная пластика брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах. – №1. – С. 89-93.

Никольский А.В., Нарезкин Д.В., Тимошенко Д.В., Федорин П.И. Клиническое наблюдение оссификации гематомы селезенки. – №1. – С. 155-159.

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Препрекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. – №1. – С. 69-79.

Овсянникова О.А. Иммуногистохимическая характеристика костного мозга при воздействии сероводородсодержащего газа. – №1. – С. 5-9.

Оморов Т.Б., Жолдошбеков Е.Ж., Авазов Б.А. Течение раневого процесса после холецистэктомии в условиях высокогорья и низкогорья. – №1. – С. 84-88.

Профессор Леонид Семенович Хибин (к 80-летию со дня рождения). – №1. – С. 200-201.

Пунин А.А., Молотков А.О., Гуляева С.А., Пикалова О.С., Хоруженко О.М., Короткова Е.А., Венидиктова Д.Ю., Максимова Ю.С. Клинический случай сочетания саркоидоза и туберкулеза с потерей зрения. – №1. – С. 149-154.

Пушкарева Н.Л., Мицюк Н.А. Повивальные бабки в истории медицины России (XVIII – сер. XIX в.) . – №1. – С. 179-189.

Сафаров Дж.М., Артыков К.П. Профилактика гемокоагуляционных осложнений при эндопротезировании врожденного вывиха бедра. – №1. – С. 132-136.

Удодикова О.И., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С., Гапонов Д.О., Жукова И.А. Кафедра пропедевтики внутренних болезней СГМУ: к 95-летию создания. – №1. – С. 190-199.

Ульрихс Т. Туберкулез как глобальная угроза: усилия по борьбе с туберкулезом на международном и национальном уровнях. – №1. – С. 80-83.

Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Лубинская Е.В., Мишутина О.Л. Клинический опыт терапии хронического апикального периодонтита. – №1. – С. 160-166.

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Жмакин А.И. Динамика изменений концентраций свободных аминокислот в пейровых бляшках после введения животным Инфезола40. – №1. – С. 30-36.

Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Возможное участие OX1R рецепторов орексина А в компульсивном поведении и поддержании уровня тревожности после витального стресса у крыс. – №1. – С. 10-18.

## №2

Блажко А.С., Никитина О.С., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В., Сикорский А.В., Переверзев В.А. Содержание глюкозы в капиллярной крови молодых женщин с различным отношением к алкоголю в динамике умственной работы натошак. – №2. – С. 23-29.

Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Структурная и нейромедиаторная организация различных отделов коры головного мозга. – №2. – С. 85-92.

Владимир Алексеевич Забродин (к 60-летию со Дня рождения). – №2. – С. 181-183.

Демяненко А.Н. Показатели суточного бифункционального мониторинга гликемии и ритма сердца у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией. – №2. – С. 98-104.

Долженкова В.Г., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Фетисова А.С. Клинико-лабораторная характеристика ювенильного ревматоидного артрита у детей и подростков. – №2. – С. 105-108.

Доцент Петр Иванович Подчеко (к 60-летию врачебной, педагогической и научной деятельности). – №2. – С. 179-180.

Егиев В.Н., Кулиев С.А., Евсюкова И.В. Оценка качества жизни пациентов после сепарационных пластик при срединных грыжах. – №2. – С. 137-142.

Емельянчик С.В., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М. Изменения иммунореактивности АТФ-синтазы в нейронах коры мозга и мозжечка крыс при холестазе. – №2. – С. 55-60.

Зуй В.С., Соловьев В.И., Алиева Ф.В., Гармотько А.А., Никитонов Н.В. Диагностическая секторальная резекция как метод верификации рака молочной железы в Смоленской области (2010-2014 гг.). – №2. – С. 148-151.

Иванишкина Е.В., Бекезин В.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Коньшко Н.А., Евсеев А.В., Авдеева Т.Г., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М. Определение уровня информированности населения Смоленской области о вирусном гепатите. – №2. – С. 114-118.

Иванишкина Е.В., Бекезин В.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Коньшко Н.А., Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М. Проведение оценки и анализа осведомленности населения Смоленской области о метаболическом синдроме. – №2. – С. 119-124.

Ковалёв П.С., Маслова Н.Н. Эпилепсия у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга. – №2. – С. 93-97.

Копьёва В.М., Вишневецкая К.А., Ермакова Н.И. Возрастные изменения морфометрических показателей миелиновых нервных волокон бедренно-полового нерва. – №2. – С. 61-67.

Марков А.А., Вторушин Н.С., Сергеев К.С., Комаров В.И. Лечение пациентов с повреждениями ахиллова сухожилия (обзор). – №2. – С. 159-167.

Митрополит Исидор. Молитва врача. Профессия и служение. – №2. – С. 174-178.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Герасимов С.А., Макаров Ю.А., Ильин С.В. Редкий случай диафрагмальной грыжи. – №2. – С. 143-147.

Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Беглянкин Н.И., Зайцева В.М., Новикова В.А., Гапонова В.Н. Факторы риска развития биполярного аффективного расстройства. – №2. – С. 152-158.

Переверзев В.А., Сикорский А.В., Вэлком М.О., Шенол Дане, Разводовский Ю.Е., Мاستоракис Н.Е., Блажко А.С., Никитина О.С., Переверзева Е.В. Классификация нормогликемии натощак на основе регуляторного, психофизиологического и клинико-биохимического подходов. – №2. – С. 74-84.

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю. Морфо-функциональные особенности сперматозоидов семенников крыс в ранние сроки после воздействия липополисахарида *Escherichia Coli*. – №2. – С. 16-22.

Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Андреева Н.А. Влияние каолина на свойства таблетированной формы на основе яблочных выжимок. – №2. – С. 168-173.

Сафоненкова Е.В. Закономерности роста жировой массы у здоровых людей 4-20 лет. – №2. – С. 29-34.

Сафоненкова Е.В. Характер выраженности мышечной массы у здоровых людей 4-20 лет. – №2. – С. 35-40.

Тейкина О.Ю., Меренков В.Г., Прудников И.М. Статистический анализ углов скрученности бедренных костей человека из некрополя Пятницкого Конца древнего Смоленска. – №2. – С. 47-54.

Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В., Качанович И.В., Пашкович В.В. Экспериментальное обоснование сокращения экспозиции аппликации 38% раствора фторида диамминсеребра на пораженные кариесом участки зуба. – №2. – С. 68-73.

Фролова К.И., Михалик Д.С. Психологический компонент здоровья военнослужащих: сущность и структура. – №2. – С. 109-113.

Царева В.М., Новицкий Н.И. Значение показателей электрической нестабильности миокарда в генезе желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. – №2. – С. 131-136.

Царева В.М., Новицкий Н.И. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. – №2. – С. 125-130.

Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимova И.Л., Нестеров Е.Г., Стунжас О.С., Демина Е.Г. Гигиеническая оценка распространенности избыточной массы тела и ожирения у младших школьников г. Смоленска. – №2. – С. 41-46.

Шабанов П.Д., Егерова Е.А., Лебедев А.А. Моделирование расстройств аутистического спектра ранней социальной изоляцией у крыс. – №2. – С. 5-15.

### №3

Алиев С.П., Кадамов Д.С., Турсунов Р.А., Каюмова М.У. Предупреждение восстановления местной передачи малярии в приграничных с Афганистаном районах Республики Таджикистан. – С. 64-69.

Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В. Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (к 95-летию со дня основания). – С. 234-239.

Виноградова А.В., Колесникова Л.Р., Винокурова Т.С. Оценка эффективности психологической подготовки детей к стоматологическому вмешательству. – С. 103-107.

Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Конфликт в фармацевтической деятельности. – С. 89-96.

Вороник Ю.Н., Мацюк Я.Р. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор). – С. 75-82.

Гинали Н.В., Василевский С.А., Бойкова Е.И. Сравнительный анализ применения различных брекетов, при использовании техники прямой дуги, у пациентов находящихся на ортодонтическом лечении. – С. 215-217.

Горячева А.А., Шлягер Е.В. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у ветеранов локальных вооруженных конфликтов. – С. 42-47.

Данилов А.И., Петроченкова Н.А., Ковалева Л.А., Осипенкова Т.А., Дробот Н.В., Евсеев А.В. Современные аспекты хламидийной инфекции (обзор). – С. 83-88.

Доценко А.В. Оценка эффективности применения алгоритма менеджмента поведения при коррекции стоматологической тревожности у детей 6-8 лет. – С. 218-221.

Евневич К.А. Оценка микроциркуляции крови в десне при ортодонтическом лечении пациентов с заболеваниями пародонта. – С. 222-225.



Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Беленький А.Э., Тихонов В.Г. Новые фармакологические подходы в профилактике острой гипоксической гипоксии. – С. 11-17.

Забелин А.С., Милягин В.А. Гепато-ренальный синдром у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. – С. 179-186.

Калыбеков Т.А., Алиев М.Ж. Послеоперационные осложнения при эхинококкэктомии печени и их профилактика. – С. 70-74.

Кипарисова Д.Г., Нуриева Н.С., Кипарисов Ю.С. Оптимизация индивидуальной гигиены полости рта у пациентов со съемными ортопедическими конструкциями на дентальных мини-имплантатах. – С. 118-124.

Коньшко Н.А., Иванишкина Е.В., Евсеев А.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Вирусный гепатит: нормативно-правовое регулирование оказания медицинской помощи. – С. 58-63.

Костромин Б.А., Лазарев С.А., Масагутов Р.Р., Аверьянов С.В. Ранние рентгенологические изменения при дисфункциональных состояниях височно-нижнечелюстных суставов. – С. 175-178.

Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Иванова С.Б. Анализ причин повторных обращений пациентов за стоматологической помощью. – С. 125-130.

Крикова А.В., Коньшко Н.А., Беспалова Л.И., Зайцева В.М., Иванишкина Е.В., Евсеев А.В., Осипова Н.Н., Диденко В.Н., Михеева А.В., Коротченко А.А., Дмитриева Е.В., Шкитин В.А. ВИЧ-инфекция: нормативно-правовое регулирование и эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации. – С. 48-57.

Лелевич В.В., Веницкая А.Г., Лелевич С.В. Региональность в распространении наркоманий в Республике Беларусь. – С. 18-25.

Милехин С.М., Дербенев Д.П., Орлов Д.А. Наличие базовой профессиональной компетентности у молодых врачей и стремление к ее развитию по материалам Тверской области. – С. 97-102.

Передерий Е.А., Юнусова И.А. Экспериментальное изучение противовоспалительных свойств модельных смесей густого экстракта *шалфея лекарственного*. – С. 26-30.

Прыгунов К.А., Аболмасов Н.Н., Евстигнеев А.Р. Биспектральная фотодинамическая терапия при удалении третьих моляров. – С. 108-113.

Романов А.С., Гелетин П.Н., Морозов В.Г. Сочетанное применение стабилметрического и электромиографического исследования для диагностики функциональных нарушений у пациентов с повышенным стиранием зубов. – С. 131-135.

Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Андреева В.А., Панасенкова Г.Ю., Хомич И.С. Применения клеточных технологий в лечении рецессии десны в эксперименте. – С. 169-174.

Сикорский А.В., Саванович И.И., Переверзев В.А. Особенности вегетативной регуляции и эндотелиальной функции у детей с хронической гастродуоденальной патологией. – С. 31-41.

Соловьев А.А., Аболмасов Н.Н., Массарский И.Г., Ковалева И.А., Казарян К.С., Вандич И.С. Анализ артикуляционно-окклюзионных взаимоотношений зубных рядов у студентов стоматологического факультета. – С. 114-117.

Сотникова М.В., Кузьмина Е.В., Андриюшенкова Н.А., Коротченкова Н.С. Применение аппарата АМО-АТОС-Э в комплексном лечении больных с переломами костей лица. – С. 136-140.

Сотникова М.В., Кузьмина Е.В., Андриюшенкова Н.А., Коротченкова Н.С., Кругликова Е.О. Сравнительная оценка состояния височно-нижнечелюстных суставов студентов Смоленского государственного медицинского университета. – С. 230-233.

Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю. Клиническое обоснование использования отсроченной сандвич-техники при лечении кариеса постоянных зубов с незавершенной минерализацией твердых тканей у детей. – С. 226-229.

Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В. Научное обоснование применения модифицированного стеклоиономерного цемента «Clinpro XT Varnish» для приостановления кариеса временных зубов. – С. 141-146.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Алпатьева Ю.В., Карпова А.О. Авторская методика экспертной компьютерной программы оценки качества имплантационных протезов. – С. 156-161.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Булычева Е.А., Розов Р.А., Паршин Ю.В., Карпова А.О. Социологическая оценка имплантационных протезов различных конструкций. – С. 147-155.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Розов Р.А., Булычева Е.А., Карпова А.О. Сравнительная клинкорентгенологическая характеристика различных конструкций непосредственных несъемных имплантационных протезов. – С. 162-168.

Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Петрова Е.В. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия). – С. 198-205.

Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Цепова Е.Л. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор). – С. 206-214.

Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., Грамота К.Е., Тиссен И.Ю., Бычков Е.Р. Новый метод изучения игровой зависимости у крыс в лабиринте с вероятностным разной силы пищевым подкреплением. – С. 5-10.

Шашмурина В.Р., Кузьмина Л.В., Мишутина О.Л., Шашмурина А.Б. Значение патологии зубочелюстной системы в медицинском освидетельствовании граждан при постановке на воинский учет и призыве на военную службу. – С. 187-192.

Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Гусенов Р.К., Гайдуков Г.А. Клинический опыт применения универсального реставрационного композита светового отверждения «Реставрин» (ООО «Технодент», Россия) для восстановления жевательной группы депульпированных зубов. – С. 193-197.

#### №4

Агафонов А.Н., Агафонов В.А. Этимология и семантика некоторых медицинских терминов греко-римского происхождения. – С. 182-192.

Агеенкова О.А., Милягин В.А., Чудаева О.В. Применение фиксированных комбинаций препаратов в лечении пациентов артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. – С. 85-91.

Арабачян М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии. – С. 151-156.

Балко О.А., Сапожников В.Г. О зависимости течения хронического гастроуденита у детей от типа конституции. – С. 125-130.

Власенко В.И., Переверзев В.А., Разводовский Ю.Е. Девиантное поведение (деятельность): этиопатогенетические аспекты, классификация. – С. 131-145.

Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О. Биофармацевтическое исследование степени высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината из интраназального геля методом диализа. – С. 165-170.

Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Евсеев А.В., Михеева А.В. Анализ ассортимента интраназальных лекарственных форм и прогнозы его расширения. – С. 157-164.

Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации. – С. 107-111.

Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В. Особенности показателей ширины зубных дуг верхней челюсти у женщин в структуре краниофациального комплекса. – С. 96-100.

Жолдошбеков Е.Ж., Аvasов Б.А. Лимфостимуляция и бактериофаги в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы. – С. 92-95.

Иванова М.А., Пунин А.А., Ваулин С.В. Особенности фенотипической стратификации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии синдрома алкогольной зависимости. – С. 37-42.

Калыбеков Т.А., Алиев М.Ж. Послеоперационные осложнения при эхинококкэктомии печени и их профилактика. – С. 48-51.

Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Дан И.М., Шуйский А.А. Метод фиксации грудино-ключичного сочленения фигурной пластиной при вывихе стернального конца ключицы. – С. 52-58.

Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма. – С. 30-36.

Крутикова Н.Ю., Виноградова А.Г., Юденкова О.А., Давыденкова А.С. История внедрения диагностических методов определения нарушения прочности кости. – С. 146-150.

Крутикова Н.Ю., Юденкова О.А. Особенности снижения костной прочности у детей, перенесших различные онкологические заболевания. – С. 59-62.

Магомедова М.А., Газимагомедова М.М., Арбуханова М.С., Османова С.О., Абдулнатилов А.И. Особенности физического развития детей и подростков Дагестана, проживающих в различных природно-климатических условиях. – С. 17-21.

Макаров П.В. Влияние антиретровирусной терапии на состояние биологических мембран у больных ко-инфекцией туберкулез и ВИЧ. – С. 43-47.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Герасимов С.А., Макаров Ю.А., Борщев С.В. Применение высокотехнологичных имплантируемых порт-систем для венозного доступа в клинических условиях. – С. 70-75.

Михеева А.В., Дьяков М.Ю., Крикова А.В. Йододефицит: проблема, профилактика, решение. – С. 11-16.

Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей. – С. 101-116.

Назурдинов А.Б., Азизов З.А., Турсунов Р.А., Мирзоев А.С. Изменение эпидемиологической характеристики ротавирусной инфекции с внедрением ротавирусной вакцины в мире и в республике Таджикиста. – С. 118-124.

Никонорова И.В., Козырев О.А. Влияние липидного профиля на различные формы гипотиреоза. – С. 76-79.

Никонорова И.В., Козырев О.А. Гипотиреоз и его влияние на развитие дисциркуляторной энцефалопатии. – С. 80-84.

Никулин М.О., Судницына А.С., Макарова О.Б., Суплотова Л.А. Клинический случай болезни Грейвса пациентки с гигантским зубом. – С. 112-117.

Олег Владимирович Молотков (некролог) . – С. 193-294.

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурные особенности семенников крыс при введении бактериального липополисахарида *Serratia marcescens* в ранние сроки после воздействия. – С. 5-10.

Прудников И.М. Точки гомеостаза и способы их нахождения. I. – С. 22-29.

Теремов Д.Д., Нагорная С.В., Остапенко В.М., Пашков К.А., Паренькова О.Р. Из истории Смоленского государственного стоматологического института (1936-1941 гг.) . – С. 171-181.

Царева В.М., Новицкий Н.И., Евсеев А.В., Иванишкина Е.В., Сундукова К.А. Эктопическая активность миокарда и вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. – С. 63-69.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по клинической медицине, по фармацевтическим наукам. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

### Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

### Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (150-250 слов), включающее разделы: цель, методика, результаты, заключение. Ключевые слова – от 3 до 7. В резюме и ключевых словах допускается использование лишь общепринятых сокращений.

- Перевод на английский язык названия статьи, почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов. Фамилии и инициалы автора (авторов) даются в транслитерации.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### Пример оформления

УДК 616.127.005.0-08

Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика...

Шабанов П.Д., Карпова И.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

#### *Резюме*

**Цель.** Изучение роли системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места у крыс.

**Методика.** Крысам самцам Вистар вживляли микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) ...

**Результаты.** Большинство исследованных блокаторов уменьшало...

**Заключение.** Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются...

**Ключевые слова:** артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Pharmacological profile of new atypical neuroleptic ...

Shabanov P.D., Karpova I.Yu.

Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia

#### *Abstract*

**Objective.** To clear up the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in experimental rats.

**Methods.** The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied...

**Results.** The majority of the blockers studied decreased...

**Conclusion.** Therefore, the different mechanisms...

**Keywords:** arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

#### Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью работы явилось изучение процессов...

#### Методика

Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (или заключение)

Литература (references)

### **Оформление списка литературы научной статьи, обзора**

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык. Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

*Примечание:* на сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).

*Пример ссылки на статью в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Vjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – Т.28, №3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

*Пример ссылки на статью в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova. Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov.* – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

*Пример ссылки на монографию:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov. Pharmacology of Antihypoxants.* – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

*Пример ссылки на материалы конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference.* – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

*Пример ссылки на патент:*

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev .V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24.* (in Russian)]

*Пример ссылки на интернет-публикацию:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> [Sidorov P.I. *Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal. International Science Internet Journal.* 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> (in Russian)]

*Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:*

Чикунев С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.). Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis).* – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigieny polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.). Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis).* – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается двустороннему слепому рецензированию (double-blind). По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел

«Информация об авторах» сканированные подписи устанавливаются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

### Этические вопросы

*Авторство.* Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе «*Благодарности*». Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

*Авторы* при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для ее оценки.

*Рецензенты* должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

*Редколлегия* может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

**Соблюдение прав больных и конфиденциальность.** Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и истории болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через



Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное *информированное согласие* больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

**Защита человека и животных** при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

**Публикация отрицательных результатов.** Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

**Множественные публикации.** Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

**Проверка на неправомерные заимствования.** Редакционная коллегия журнала информирует авторов, что статьи, направляемые для опубликования в журнале «Вестник СГМА», проходят проверку на наличие неправомерных заимствований. При наличии неправомерных заимствований редакционная коллегия отклоняет публикацию статьи.

**Переписка.** Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

**Авторские экземпляры** не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) на английском языке, 2010 г., а также на русском языке <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf>

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 331.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

[hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru),

[normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

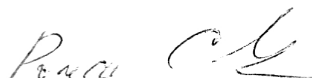
## ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»  
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 сентября 2017 года

Срок действия: постоянно

Главный редактор,  
чл.-корр. РАН, профессор



Утверждаю

Р.С. Козлов

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.