

**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2015, Т.14, №3**

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

Краткое название: Вестник СГМА

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

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>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii
Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

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, normaSGMA@yandex.ru

Подписано в печать 01.12.2015 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

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Авчинников А.В., Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Пунина М.А. Состояние питьевого водоснабжения населения Смоленской области 5
- Романов К.Ю., Трофименко А.М., Переверзев В.А. Уровень физического здоровья студентов Белорусского государственного медицинского университета 9

ОБЗОРЫ

- Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей 16
- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в онкологии 21

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Слабкая Е.В., Сазоненкова Л.В., Андреевкова Ю.С., Мешкова Р.Я. Клинические особенности селективной недостаточности IgA у детей младшего возраста 27
- Черношвец Е.Н., Кисилёва А.Н., Гуло С.Л., Семкина Е.Н., Соловьев В.И., Лопашин П.М. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Смоленской области 33
- Черношвец Е.Н., Кисилёва А.Н., Гуло С.Л., Семкина Е.Н., Соловьев В.И., Лопашин П.М. Рак молочной железы в Смоленской области 38
- Литвинова И.А., Куриленко Т.С., Литвинов А.В. К вопросу о дифференциальной диагностике плеврального выпота у больного ИБС и ишемической нефропатией (клиническое наблюдение) 42
- Касаминская Е.С., Маслова Н.Н., Пугач Л.И. Особенности внимания и памяти у детей с эпилепсией 47
- Филиппова Ю.М., Никитин Г.А., Якунин К.А. Пути повышения комплаентности, качества жизни и психологического статуса больных артериальной гипертонией на терапевтическом участке 53
- Филиппова Ю.М., Никитин Г.А., Якунин К.А. Влияние психологических тренировок на комплаентность больных артериальной гипертонией на терапевтическом участке 57
- Северова Е.А., Охупкин А.С., Фёдорова Е.А. Роль механизмов психологической защиты и отдельных компонентов структуры личности в клинических проявлениях расстройств личности и поведения у юношей призывного возраста 62

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Avchinnikov A.V., Egoricheva S.D., Rodyukova O.A., Punina M.A. Drinking water in the Smolensk region
- Romanov K.U., Trofimenko A.M., Pereverzev V.A. Assessment of Belarusian State Medical University students' body health

REVIEWS

- Pozhilova E.V., Novikov V.E. Adaptation to hypoxia in tumour growth
- Novikov V.E., Levchenkova O.S. Prospects of inhibitors of adaptation to hypoxia in cancer medicine

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Slabkaja E.V., Sazonenkova L.V., Andreenkova J.S., Meshkova R.J. Clinical and immunological features of selective iga deficiency in young children
- Chernoshvec E.N., Kisiljova A.N., Gulo S.A., Semkina E.N., Solovjev V.I., Lopashinov P.M. Morbidity and mortality rates in malignant newgrowths in the Smolensk region
- Chernoshvec E.N., Kisiljova A.N., Gulo S.A., Semkina E.N., Solovjev V.I., Lopashinov P.M. Breast cancer in the Smolensk region
- Litvinova I.A., Kurilenko T.S., Litvinov A.V. Some issues of differential diagnostics of pleural effusion in ischemic heart disease and ischemic nephropathy (clinical observation)
- Kasaminskaya E.S., Maslova N.N., Pugach L.I. Features of attention and memory in children with epilepsy
- Philippova U.M., Nikitin G.A., Yakunin K.A. Potentials to improve compliance, quality of life and psychological status of arterial hypertension patients within a local outpatient district
- Philippova U.M., Nikitin G.A., Yakunin K.A. Influence of psychological trainings on arterial hypertension patients' compliance within an outpatient district
- Severova E.A., Okhapkin A.S., Fyodorova E.A. Role of psychological protection mechanisms and personality structural components in clinical manifestations of personality and behavior disorders in young men of the call-up age

- Косенкова Т.В., Щелкова О.Ю., Фёдорова Е.А., Гомбалеvская М.С., Овчинников Б.В. Особенности поведенческой регуляции у юношей, перенёсших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС 67 Kosenkova T.V., Schelkova O.J., Fedorova E.A., Gombalevskaya M.S., Ovchinnikov B.V. Behavioral regulation in young men with perinatal hypoxic lesions of the central nervous system

ОБЗОРЫ

- Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н., Переверзева Е.В. Нормогликемия натощак (в покое и при функциональной активности): классификация, показатели 74 Pereverzev V.A., Welcome M.O., Mastorakis N., Pereverzeva E.V. Fasting normoglycemia (at rest and during functional activity): classification and parameters
- Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран 85 Privolnev V.V., Zabrosaev V.S., Danilenkov N.V. Silver in topical treatment of infected wounds
- Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах 92 Avchinnikov A.V., Egoricheva S.D. Hygienic aspects of prevention of healthcare associated infection in maternity homes

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Агафонов А.Н. Этимология и семантика некоторых медицинских терминов 97 Agafonov A.N. Etymology and semantics of some medical terms

HISTORY OF MEDICINE

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 613.31***СОСТОЯНИЕ ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ****© Авчинников А.В., Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Пунина М.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: Осуществлена комплексная гигиеническая оценка состояния и перспектив питьевого водоснабжения населения Смоленской области с учетом специфики антропогенного загрязнения и региональных гидрохимических особенностей источников водоснабжения. Низкое качество питьевой воды резко снижает уровень комфортности проживания населения, повышает вероятность возникновения и распространения соматической и инфекционной патологий. Объектом исследования являлись: источники питьевого водоснабжения, физико-химические, микробиологические, радиологические показатели качества воды источников и системы питьевого водоснабжения региона. В исследовании использованы результаты социально-гигиенического мониторинга качества воды действующих источников водоснабжения, питьевой воды из разводящей сети за 2007-2013 гг. Изучение многолетней динамики качества воды легло в основу прогнозных расчетов на период до 2020 г. Выявлены особенности качества качества подземных вод региона, установлены факторы риска здоровью населения в связи с качеством питьевой воды. Доказана необходимость учета ряда показателей качества питьевой воды, при обосновании мероприятий по оптимизации системы водоснабжения населения Смоленской области.

Ключевые слова: оценка состояния водоснабжения, питьевая вода, здоровье населения

DRINKING WATER IN THE SMOLENSK REGION**Avchinnikov A.V., Egoricheva S.D., Rodyukova O.A., Punina M.A.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: The article involves comprehensive assessment of current situation and prospects of the Smolensk Region concerning drinking water supply, Specific character of the man-made pollution and hydro and chemical features of the regional water supply sources have been taken into consideration. Poor quality of drinking water dramatically reduces the level of living conditions increasing risks of infectious and somatic pathologies. The study involved various characteristics and sources of drinking water. Physicochemical, microbiological and radiological characteristics of the water sources and the drinking water supply system in the region are discussed. Results of social and hygienic monitoring of the regional water sources and drinking water from a distribution network during the period 2007-2013 are provided in the paper. Long-term study of water quality became the basis for the forecasting investigations up to 2020. Characteristics of soil waters were revealed and correlation of the characteristics with health risk factors were identified. Significance of various drinking water quality indicators in optimization of water supply systems was clearly demonstrated.

Key words: drinking water supply assessment, drinking water, population health

Введение

Одной из актуальных гигиенических и социальных проблем Российской Федерации является обеспечение населения доброкачественной питьевой водой [1, 2]. Недостаток питьевой воды, а также низкое ее качество резко снижают уровень комфортности проживания населения, повышает вероятность возникновения и распространения соматической и инфекционной патологий, связанных с водным фактором [3]. Комплексная гигиеническая оценка состояния питьевого водоснабжения населения, с учетом специфики антропогенного загрязнения и региональных гидрохимических особенностей источников водоснабжения, позволяет сделать научно обоснованный прогноз влияния качества питьевой воды на здоровье населения и обосновать

мероприятия по оптимизации системы водоснабжения.

Целью настоящей работы являлась комплексная гигиеническая оценка состояния питьевого водоснабжения Смоленской области и здоровья населения в связи с качеством питьевой воды.

Методика

Объектом исследования являлись: источники питьевого водоснабжения, гидрогеологические и гидродинамические условия региона, в масштабе задач исследования, физико-химические, микробиологические, радиологические показатели качества воды источников и системы питьевого водоснабжения региона, системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения 26 районов области, результаты математического моделирования и прогноза качества воды на перспективу в источниках и системах питьевого водоснабжения районов области, показатели медико-демографического статуса населения региона, инфекционная и соматическая заболеваемость населения.

Санитарная ситуация в районе зон санитарной охраны водозаборов и областей питания подземных вод изучалась по материалам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области», ТЦ «Геомониторинг-Смоленск», ГУП ИТЦ «Экология».

В исследовании использованы результаты социально-гигиенического мониторинга качества воды действующих централизованных и нецентрализованных источников водоснабжения, питьевой воды из разводящей сети за 2007-2013 гг. Всего проанализировано и статистически обработано более 67 тыс. результатов исследований качества воды.

Математическая обработка материалов проводилась с использованием прикладных программ на персональном компьютере. Статистические показатели рассчитывались для региона в целом, населенных пунктов и отдельных районов. Результаты обработки данных интерпретировались в соответствии с действующими санитарно-нормативными документами, а также сопоставлялись с фоновыми значениями показателей и гидрогеологическими особенностями региона. Изучение многолетней динамики качества воды легло в основу прогнозных расчетов на период до 2020 г. Для прогнозирования использовался метод корреляционно-регрессионного анализа. Прогнозирование величины того или иного показателя качества воды выполнялось только в случае тесной корреляционной зависимости его значения от времени. Для получения количественной зависимости между показателями здоровья и характеристиками качества питьевой воды применяли метод корреляционного и факторного анализа.

Результаты исследований и их обсуждение

Качество подземных вод области определяется не только природными факторами, но и целым комплексом условий, связанных с особенностями санитарной ситуации и эксплуатацией водоносных горизонтов. Реальная опасность загрязнения подземных вод существует и на территории Смоленской области.

Практически во всех районах Смоленской области артезианская вода подается населению без предварительной очистки и обеззараживания. Водоносные горизонты достаточно надежно защищены и изолированы между собой. Тем не менее, нельзя исключить проникновение загрязнений путем непосредственной инфильтрации с поверхности через зону аэрации, за счет притока из незатрапированных скважин, шахт, карьеров и других источников. По химическому составу подземные воды области преимущественно гидрокарбонатные, кальциево-магниевые с повышенным уровнем жесткости.

Интенсивность использования подземных вод на питьевые и хозяйственные нужды в пределах области составляет около 203,1 тыс. м³/сут. В городах и поселках населением потребляется 61,5 тыс. м³/сут (10,7%). Наибольшие объемы потребления подземных вод приходятся на г. Смоленск (40% общего потребления) и промышленно развитые центры: г. Вязьма, г. Десногорск, г. Рославль, г. Сафонов и г. Ярцево.

За период исследования наблюдались от 2060 до 2384 действующих источников водоснабжения. Не соответствовали гигиеническим требованиям в среднем 31,0±2,65% источников централизованного водоснабжения, из них 27,1±1,34% источников – из-за отсутствия зоны санитарной охраны. Анализ данных лабораторного контроля за анализируемый период показал, что 4,8±0,77% проб воды источников централизованного водоснабжения не соответствовали гигиеническим требованиям по микробиологическим, а 50,2±3,36% проб – по санитарно-химическим показателям.

Наиболее неудовлетворительные показатели качества воды отмечались на территориях Духовщинского, Рославльского, Ярцевского, Смоленского районов и г. Смоленска. В нецентрализованных источниках водоснабжения удельный вес проб воды, не отвечающих гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям составил $35,6 \pm 2,53\%$, а по санитарно-химическим – $31,1 \pm 3,22\%$.

В распределительной сети централизованных систем водоснабжения $9,2 \pm 1,15\%$ проб водопроводной воды не соответствовало гигиеническим требованиям по микробиологическим и $40,7 \pm 4,63\%$ – по санитарно-химическим показателям. Смоленская область относится к числу территорий, где доля проб воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям, превышает среднероссийский показатель в 1,5 и более раз (в РФ – 4,2%).

Неудовлетворительное качество питьевой воды по санитарно-химическим показателям связано, в основном, с повышенным содержанием железа и жесткости, а по отдельным территориям – стронция, марганца, сероводорода. Причинами неудовлетворительного качества питьевой воды, по нашему мнению, являются: ненадлежащий уровень эксплуатации существующих систем водоподготовки; недостаточное внедрение современных технологий водоочистки; частые аварийные ситуации; крайняя изношенность водопроводных сетей (до 70–90%); низкий уровень финансирования отрасли.

Железо является природным компонентом подземных вод Смоленской области. Численность населения, подверженного влиянию повышенных концентраций железа (1-6 ПДК) в питьевой воде насчитывает 822020 человек, что составляет 84,3% населения области. Наиболее высокие многолетние средние концентрации железа в питьевой воде (3-6 и более ПДК) зарегистрированы в Холм-Жирковском, Демидовском, Руднянском, Велижском, Угранском, Смоленском и Краснинском районах.

Известно, что при повышенном содержании в среде и избыточном поступлении железа в организм происходит кумуляция его в тканях и органах, наблюдается повышенная утомляемость, слабость, пигментация кожи, ее зуд, сухость, шелушение, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, токсическое действие может вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Пять районов области – Духовщинский, Ярцевский, Глинковский, Дорогобужский и Демидовский с населением 110930 человек (11,3% населения области) вынуждены пользоваться питьевой водой, содержащей повышенную концентрацию природного стронция (1-5 ПДК). Около 63% населения Смоленской области пользуется питьевой водой, содержащей высокие значения общей жесткости (более 7,0 мг/экв. л). Питьевая вода в большинстве районов области бедна фтором и йодом.

Изучение многолетней динамики качества воды легло в основу прогнозных расчетов на период до 2020 г. Результаты корреляционно-регрессионного анализа свидетельствуют о достоверной тенденции к увеличению для ряда территорий области концентраций отдельных показателей качества питьевой воды (железо, общая жесткость, стабильный стронций).

Проведенные исследования состояния здоровья населения Смоленской области выявили влияние водного фактора на медико-демографические показатели, уровень соматической и инфекционной заболеваемости. Факторный анализ показал тесную взаимосвязь интегрального показателя качества воды с уровнем распространенности болезней системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой сферы и костно-мышечной системы (коэффициент корреляции $0,63 \div 0,85$, $p < 0,01$). Последующий корреляционный анализ выявил внутри каждого фактора показатели, значимые в формировании определенной патологии. Так, уровни общей смертности, смертности от ишемической болезни сердца имели обратную достоверную связь с показателями общей жесткости и содержанием кальция в питьевой воде ($-0,64$, $-0,73$, $p < 0,01$). Такие заболевания, как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты, имели прямую связь с содержанием бикарбонатов в питьевой воде ($0,54 \div 0,62$, $p < 0,05$). Более выраженная прямая достоверная связь выявлена между содержанием в питьевой воде кальция, стронция, уровня общей жесткости и распространенностью желчекаменной и мочекаменной болезней ($0,72 \div 0,83$, $p < 0,01$). Умеренная связь химического состава питьевой воды установлена с заболеваниями костно-мышечной системы, коэффициент корреляции для этого класса болезней выявлен на уровне $0,39 \div 0,42$ с граничными значениями достоверности.

Заключение

Комплексная гигиеническая оценка состояния и перспектив питьевого водоснабжения населения Смоленской области с учетом специфики антропогенного загрязнения и региональных

гидрохимических особенностей источников позволила выявить особенности качества питьевой воды региона, его негативные стороны и характер изменений на перспективу. Выявлены приоритетные показатели качества питьевой воды (железо, жесткость, стабильный стронций) влияющие на состояние здоровья населения. Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямых достоверных связей между: содержанием в питьевой воде кальция, стронция, уровня общей жесткости и распространенностью желчекаменной и мочекаменной болезней; содержанием бикарбонатов и желудочно-кишечными заболеваниями. По итогам проводимого нами исследования обоснована система мероприятий по оптимизации условий водоснабжения населения и внесены научно обоснованные коррективы в организацию социально-гигиенического мониторинга на территории Смоленской области.

Литература

1. Эльпинер Л.И. Медико-экологические аспекты кризиса питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2013. – №6. – С. 38-43.
2. Рахманин Ю.А., Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Михайлова Р.И. 100 лет законодательного регулирования качества питьевой воды. Ретроспектива, современное состояние и перспектива // Гигиена и санитария. – 2014. – №2. – С. 5-18.
3. Турбинский В.В., Огудов А.С., Хмелев В.А., Игнатьева М.Е., Григорьев В.П., Щербатов А.Ф. Оценка риска для здоровья населения питьевой воды с повышенным содержанием гумусовых веществ // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – №2. – С. 25-28.
4. Григорьев Ю.И., Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В.. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. – 2009. – №2. – С. 4-12.
5. Скударнов С.Е., Куркатов С.В. Неинфекционная заболеваемость населения и риски для здоровья в связи с качеством питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2011. – №6. – С. 30-32.

Информация об авторах

Авчинников Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

Егоричева Светлана Денисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

Родюкова Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

Пунина Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

УДК 613.71-057.875(476)

УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

© Романов К.Ю., Трофименко А.М., Переверзев В.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

Резюме: Исследовались студенты первого курса по показателям физического здоровья в начале и конце учебного года. Определялись – рост, вес, спирометрия, динамометрия кисти, частота сердечных сокращений в покое и после физической нагрузки, жизненный, силовой и весо-ростовой индексы, проба Руфье-Диксона. На основании этих показателей рассчитывалась интегральная оценка уровня физического здоровья студентов. Полученные данные подверглись математико-статистическому анализу. Изучение показателей физического здоровья студентов 1 курса показало наличие негативных отклонений в средних значениях, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем. Интегральная оценка уровня физического здоровья у данного контингента является неудовлетворительной. В течение учебного года позитивных изменений по большинству исследуемым показателям не произошло. Полученные результаты указывают на необходимость приоритетной оздоровительной направленности физического воспитания студентов (особенно девушек), за счет использования оздоровительных технологий оптимизирующих функциональное состояние организма студентов.

Ключевые слова: студенты, физическое здоровье, рос, вес, спирометрия, динамометрия кисти, частота сердечных сокращений, эксперимент

ASSESSMENT OF BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS' BODY HEALTH

Romanov K.U., Trofimenko A.M., Pereverzev V.A.

Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83

Summary: We have studied first-year students' body health at the beginning and the end of their academic year. Investigated parameters involved body height, weight, spirometer data, and hand dynamometry as well as heart rate at rest and after physical exertion. Life, power and weight-height indices as well as a Rufe-Dixon test were also included into the study. Integral estimation of students' physical health was assessed on the basis of these indicators. The data obtained were mathematically and statistically analyzed. The study of the 1st year students' physical health discloses negative deviations in the mean values characterizing functional state of the cardiovascular, respiratory and muscular systems. Integral indicator of physical health in this group is low. During an academic year positive changes in the majority of investigated indicators did not occur. The study clearly demonstrated urgency of health-improving thinking and interests in physical education in students (in girls, in particular) with a focus on health techniques to optimize functional body state.

Key words: students, physical health, growing up, weight, spirometer data, hand dynamometry, heart rate, experiment

Введение

Вопросы охраны и укрепления здоровья молодежи на современном этапе являются первостепенной задачей общества. Рассматривая физическое воспитание как социально-педагогический процесс, направленный в конечном итоге на достижение физического совершенства, необходимо, в первую очередь, выделить такие его основополагающие факторы как оздоровительный, при реализации которого оптимизируются формы и функции организма человека, развивающий – повышается уровень физических (двигательных) способностей и качеств, образовательный – расширяется и совершенствуется объем знаний, двигательных навыков и умений. Все эти положения нашли отражение в «Концепции образования и воспитания в Республике Беларусь». Одним из факторов, определяющих состояние физического здоровья молодежи, является двигательная активность во всем своем многообразии средств и методов воздействия на организм участников педагогического процесса.

Ряд исследований, проведенных в высших учебных заведениях Республики Беларусь, свидетельствуют о неудовлетворительном уровне состояния физического здоровья почти у половины студентов обучающихся в университетах [3, 6, 7, 9, 10, 13]. Эффективным средством повышения уровня физического здоровья (УФЗ) является использование физических упражнений. Исследователи [2, 85, 11, 12] отмечают, что только использование научно-обоснованных форм, средств и методов физического воспитания с оздоровительной направленностью будет способствовать эффективному решению оздоровительных задач по физической культуре в вузах. Однако в настоящее время существует ограниченное количество комплексных исследований по обоснованию выбора оптимальных физических нагрузок, форм, средств и методов физической культуры со студентами, имеющими низкий уровень физического здоровья. Выявлен дефицит рациональных научно-обоснованных методик организации физкультурно-оздоровительных мероприятий в вузе. В связи с этим оптимизация физического воспитания студентов является актуальной проблемой и требует исследования.

Учитывая вышесказанное, необходимо дальнейшее изучение особенностей состояния физического здоровья и физической подготовленности студентов. Продолжение исследований по оптимизации содержания учебного материала уроков физической культуры с оздоровительной направленностью; определения оптимальных величин физических нагрузок при выполнении различных физических упражнений с учетом УФЗ занимающихся; выявления динамики показателей физического здоровья и физической подготовленности студентов в течение учебного года и каникулярное время. Решение совокупности вышеназванных проблем позволит дополнить теоретико-методические основы оздоровления студентов средствами физической культуры и спорта.

Целью исследования явилось определение уровня физического здоровья студентов 1 курса БГМУ.

Методика

Организация исследовательской работы проводилась в соответствии с решаемыми задачами, основываясь на требованиях общепринятых методиках проведения научно-исследовательской работы.

В эксперименте приняли участие студенты 1 курса БГМУ, отнесенные по состоянию здоровья к основной медицинской группе (111 юношей и 359 девушек). В начале и конце учебного года студенты тестировались по показателям физического здоровья. У студентов определялись – рост, вес, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), динамометрия правой и левой кисти, частота сердечных сокращений в покое (ЧССп). На основании этих данных рассчитывались следующие индексы:

1. Весо-ростовой индекс = Вес (г) / рост (см);
2. Силовой индекс (СИ) = динамометрия кисти (кг) / вес (кг) × 100;
3. Жизненный индекс (ЖИ) = ЖЕЛ (мл.) / вес (кг);
4. Индекс Руфье-Диксона = ((ЧСС2-70)+(ЧСС3-ЧСС1)) / 10,
где ЧСС1 в покое (измеряется за 15 с); ЧСС2 после 30 приседаний (измеряется за 15 с); ЧСС3 через 1 мин. отдыха после нагрузки (измеряется за 15 с).

Результаты 4-х приведенных выше показателей оцениваются по соответствующим таблицам в баллах, которые после суммирования определяют интегральную оценку УФЗ по методике Г.Л. Апанасенко [1]. Всего выделяется пять уровней физического здоровья: 1 – низкий; 2 – неудовлетворительный; 3 – удовлетворительный; 4 – хороший; 5 – отличный.

Таким образом, оценка УФЗ отражает физическое развитие, функциональное состояние дыхательной, мышечной и сердечно-сосудистой систем, причем последней как в состоянии покоя, так и после дозированной физической нагрузки.

Результаты тестирования обрабатывались на ЭВМ по специально составленной компьютерной программе Students 2010, позволявшей рассчитывать количественные значения индексов и их оценки, вычислять УФЗ и соотносить с нормой [5, 8]. Результаты всех обследований обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики. Использовались одномерные и многомерные методы статистического анализа. Вычислялись \bar{X} – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; $m\bar{x}$ – ошибка среднего арифметического; t – критерий Стьюдента.

Результаты исследования

В результате тестирования студентов по показателям физического здоровья были получены следующие данные. Исследования студентов показали, что длина тела является одним из наиболее стабильных показателей. Средние величины длины тела студентов, в границах нормы, как у девушек $165,8 \pm 0,5$ (1 семестр), $166,1 \pm 0,5$ см (2 семестр), так и у юношей – $178,5 \pm 0,5$ (1 семестр), $179,9 \pm 0,6$ см (2 семестр). При этом как у девушек, так и юношей не выявлено достоверных различий в данном показателе (табл. 1, 2).

Анализ результатов исследования массы тела свидетельствует о том, что ее средние значения находятся в границах нормы для соответствующих возрастов, как у девушек, так и у юношей (табл. 1, 2). Так, при исходном обследовании масса тела составила в среднем у студенток $58,8 \pm 0,2$ кг и $71,3 \pm 0,8$ кг у студентов, а при заключительном обследовании $58,7 \pm 0,8$ у девушек и $73,7 \pm 0,9$ кг у юношей. В обоих случаях не выявлены достоверные различия между анализируемыми выборками.

У студентов средние величины весо-ростового индекса (табл. 1, 2) составляют: у юношей в 1 семестре $399,4 \pm 0,4$ у.е., а во втором семестре $409,3 \pm 0,4$ у.е., что соответствует норме, у девушек – $354,2 \pm 0,1$ у.е. и $353,0 \pm 0,1$ у.е., что соответствует норме. Таким образом, анализ средних величин длины и массы тела студентов установил их соответствие возрастано-половым нормам.

Анализ средних показателей динамометрии правой кисти (табл. 1, 2) свидетельствует о том, что у студентов он составляет $45,9 \pm 0,7$ кг (1 семестр) – $46,2 \pm 0,7$ кг (2 семестр), а у студенток от $25,9 \pm 0,4$ кг (1 семестр) – $27,3 \pm 0,3$ кг (2 семестр) (табл. 1-2). Все показатели являются неудовлетворительными. Достоверные различия между первым и вторым обследованием не выявлены. Средний показатель силового индекса (табл. 1, 2) у юношей в начале учебного года составил $65 \pm 0,8$ у.е., а в конце года $63,6 \pm 0,9$ у.е. У девушек – $46,4 \pm 0,4$ у.е. и $45,4 \pm 0,4$ у.е. Достоверные различия по показателям между первым и вторым обследованием не выявлены.

Таблица 1. Анализ показателей физического здоровья юношей 1 курса в 2007-2008 учебном году

Показатель	1 курс 1 семестр				1 курс 2 семестр					
	n	\bar{X}	σ	σ^2	n	\bar{X}	σ	σ^2	t_k	P
Рост:	111	178,5	5,83	34,05	95	179,9	5,91	34,96	1,69	0,025
Вес:	111	71,35	9,12	83,34	95	73,72	8,98	80,65	1,87	0,025
Спирометрия:	111	4044,5	722,31	5217	95	4137,9	812,4	6600,6	0,87	0,15
Динамометрия Пр.:	111	45,94	7,17	51,54	95	46,27	7,12	50,82	0,33	0,35
Динамометрия Л.:	111	42,11	6,942	48,19	95	42,10	6,50	42,25	0,010	0,45
ЧСС1:	111	79,28	11,31	127,93	95	78,85	10,59	112,18	0,27	0,35
ЧСС2:	111	126,9	17,42	303,60	95	123,96	16,48	271,8	1,26	0,1
ЧСС3:	111	91,06	13,62	185,75	95	91,71	15,79	249,4	0,31	0,35
Индекс массы тела:	111	399,4	47,50	2256,6	95	409,32	46,60	2171,7	1,50	0,25
Жизненный индекс:	111	57,27	10,8	116,6	95	56,65	11,66	136,1	0,39	0,3
Силовой индекс:	111	65,47	8,87	78,78	95	63,69	9,50	90,30	1,38	0,25
Индекс Руфье-Диксона:	111	6,875	2,22	4,940	95	6,68	2,36	5,61	0,59	0,25
Б. ИМТ:	111	-0,18	0,50	0,255	95	-0,26	0,546	0,29	1,13	0,1
Б. ЖИ:	111	2,53	1,98	3,95	95	2,33	1,92	3,69	0,72	0,2
Б. СИ:	111	1,62	1,22	1,50	95	1,50	1,31	1,72	0,68	0,2
Б. ИРД:	111	2,94	2,24	5,03	95	3,17	1,98	3,9	0,78	0,2
ИПФЗ:	111	6,75	3,86	14,9	95	6,92	3,57	12,7	0,32	0,35
УФЗ	Очень низкий:			21%	Очень низкий:			18%	-	-
	Низкий:			39%	Низкий:			32%	-	-
	Удовлетворительный:			32%	Удовлетворительный:			37%	-	-
	Хороший:			5%	Хороший:			7%	-	-
	Отличный:			3%	Отличный:			6%	-	-

Сопоставление средних величин силового индекса студентов с оценочной шкалой этого показателя свидетельствует, что все результаты соответствуют неудовлетворительному уровню.

Жизненная емкость легких. Исследования показали (табл. 1, 2), что в среднем величины ЖЕЛ составляют: у студентов $4044,5 \pm 72$ мл (1 семестр) – $4137,9 \pm 70,8$ мл (2 семестр), что соответствует крайним нижним границам нормы (4,0-5,0 л). У студенток $2625,4 \pm 48$ мл (1 семестр) – $2632,3 \pm 47$ мл (2 семестр), что также соответствует крайним нижним границам нормы (2,6-3,6 л.) Анализ свидетельствует о том, что средние результаты ЖЕЛ в течение учебного года достоверно не изменились как у девушек, так и у юношей.

Таблица 2. Анализ показателей физического здоровья девушек 1 курса в 2007-2008 учебном году

Показатель	1 курс 1 семестр				1 курс 2 семестр					
	n	\bar{X}	σ	σ^2	n	\bar{X}	σ	σ^2	t_k	P
Рост:	359	165,8	5,65	32,0	354	166,13	5,78	33,46	0,73	0,2
Вес:	359	58,8	27,0	730,6	354	58,69	8,00	64,1	0,096	0,45
Спирометрия:	359	2625,4	486,4	2366,7	354	2632,3	477,7	2282	0,19	0,4
Динамометрия Пр.:	359	25,9	4,66	21,78	354	27,30	5,0	25,00	3,69	1
Динамометрия Л.:	359	23,6	4,53	20,57	354	24,90	5,64	31,91	3,28	1
ЧСС1:	359	82,8	10,74	115,37	354	81,37	13,1	172,4	1,68	0,025
ЧСС2:	359	136,0	16,63	276,69	354	134,76	16,33	266,7	1,02	0,15
ЧСС3:	359	96,8	16,42	269,8	354	93,15	15,96	254,9	3,01	1
Индекс массы тела:	359	354,2	158,1	250	354	353,0	44,32	1964,6	0,141	0,4
Жизненный индекс:	359	46,1	9,79	95,84	354	45,45	9,26	85,89	1,03	0,15
Силовой индекс:	359	46,4	7,90	62,48	354	47,96	9,87	97,58	2,30	0,01
Индекс Руфье-Диксона:	359	7,9	2,39	5,74	354	7,65	2,29	5,244	1,86	0,025
Б. ИМТ:	359	-0,10	0,37	0,13	354	-0,14	0,438	0,19	1,37	0,05
Б. ЖИ:	359	2,12	1,76	3,10	354	1,89	1,72	2,97	1,73	0,025
Б. СИ:	359	1,26	1,03	1,07	354	1,44	1,16	1,35	2,18	0,01
Б. ИРД:	359	1,87	2,39	5,71	354	2,21	2,27	5,15	1,93	0,025
ИПФЗ:	359	5,16	3,41	11,6	354	5,40	3,337	11,13	0,955	0,15
УФЗ	Очень низкий:			31%	Очень низкий:			27%	-	-
	Низкий:			38%	Низкий:			31%	-	-
	Удовлетворительный:			29%	Удовлетворительный:			38%	-	-
	Хороший:			2%	Хороший:			4%	-	-
	Отличный:			0%	Отличный:			0%	-	-

Сопоставление средних величин жизненного индекса студентов (табл. 1,2) с оценочной шкалой показывает, что средний результат у юношей в 1 семестре составил $57,2 \pm 1,8$ у.е., а во втором семестре $56,6 \pm 1,8$ у.е. эти показателя является удовлетворительным, но находятся на нижней границе нормы (норма >56). У девушек жизненный индекс составил в 1 семестре $46,1 \pm 0,9$ у.е., а во втором семестре $45,4 \pm 0,9$ у.е. эти показателя также как и у юношей является удовлетворительным, но находятся на нижней границе нормы (норме >46). Достоверные различия по показателям между первым и вторым обследованием не выявлены.

Сердечно-сосудистая система. У обследованных студентов средний показатель ЧСС в покое (табл. 1, 2) у юношей составляет $79,2 \pm 1,1$ уд/мин в 1 семестре и $78,8 \pm 1,1$ уд/мин во 2 семестре. У девушек в 1 семестре средний показатель ЧСС в покое составил $82,8 \pm 1,0$ уд/мин, а во 2 семестре $81,3 \pm 1,3$ уд/мин. Среднее значение пробы Руфье отражающей резервы сердечно-сосудистой системы (прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку и скорость ее восстановления) у юношей составило $6,8 \pm 0,2$ у.е., в начале учебного года (табл. 1, 2) и $6,6 \pm 0,2$ у.е. в конце года. У девушек $7,9 \pm 0,3$ у.е., $7,6 \pm 0,6$ у.е. соответственно. Эти значения, как у юношей, так и у девушек ниже нормы <8 . и соответствуют неудовлетворительному уровню.

Обсуждение результатов исследования

На основании показателей физического развития и функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем у обследуемых студентов по методике профессора Г.Л. Апанасенко [1] был определен их уровень физического здоровья. Интегральная оценка УФЗ аккумулирует в себе сведения характеризующие состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем организма, что важно как для определения средств их оптимизации, так и заключения об эффективности процесса физического воспитания.

Изучение показателей физического здоровья студентов 1 курса показало наличие негативных отклонений в средних значениях, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем. Аналогичные данные были получены в исследованиях Е.С. Григоровича и соавт. [2, 3], Л.А. Колосовской и соавт. [5, 6, 7], В.А. Медведева и В.А. Коледы [8]. Интегральная оценка уровня физического здоровья у данного контингента является неудовлетворительной.

Анализ средних величин УФЗ у студентов свидетельствует о том, что у студентов, этот показатель составил $6,7 \pm 0,3$ у.е. в 1 семестре и $6,9 \pm 0,3$ у.е. во втором семестре (табл. 1, 2), что оценивается как неудовлетворительно. Аналогичная ситуация и у студенток. В 1 семестре показатель УФЗ $5,1 \pm 0,3$ у.е. во 2 семестре $5,4 \pm 0,3$ у.е. Схожие данные получены в исследованиях В.А. Медведева и В.А. Коледы [8] на студентах г. Гомеля (университет Ф. Скорины).

В процентном отношении распределение по уровням физического здоровья у юношей произошло следующим образом (рис. 1). В начале учебного года очень низкий УФЗ был выявлен у 21%, низкий – 39%, удовлетворительный – 32%, хороший – 5% и отличный 3%. В конце учебного года очень низкий УФЗ был выявлен у 18%, низкий – 32%, удовлетворительный – 37%, хороший – 6% и отличный 4%.

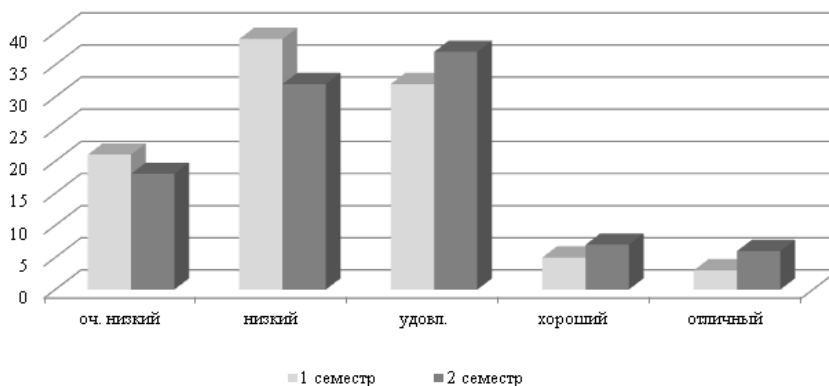


Рис. 1. Распределение юношей БГМУ по уровням физического здоровья

У девушек распределение по уровням физического здоровья в процентном отношении произошло следующим образом (рис. 2).

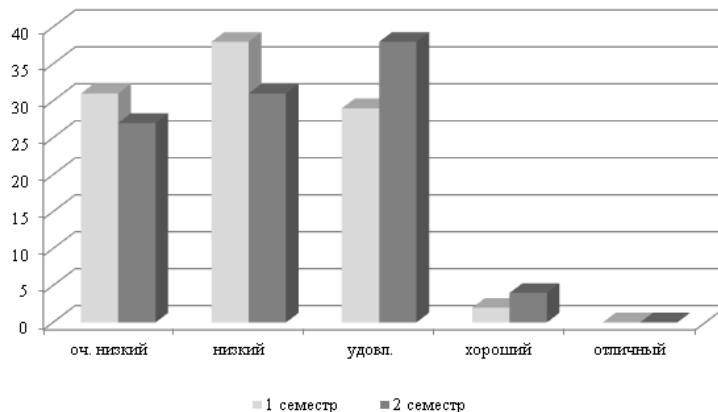


Рис. 1. Распределение девушек БГМУ по уровням физического здоровья

В начале учебного года очень низкий УФЗ был выявлен у 31%, низкий – 38%, удовлетворительный – 29%, хороший – 2%, отличный уровень не выявлен. В конце учебного года очень низкий УФЗ был выявлен у 27%, низкий – 31%, удовлетворительный – 38%, хороший – 4%, отличный уровень не выявлен (рис. 2).

Представленные данные распределения студентов по УФЗ согласуются с данными других ученых: Фурманов А.Г [12], В.А. Медведев [8], а также собственными исследованиями [9, 10, 11].

Полученные экспериментальные данные являются основой для разработки физкультурно-оздоровительной технологии, направленной на формирование уровня физического здоровья и физической подготовленности студентов Белорусского государственного медицинского университета.

Выводы

1. Исследования длины и массы тела студенческой молодежи Белорусского государственного медицинского университета, обнаружили соответствие этих показателей возрастнo-половым нормам.
2. Показатели мышечной силы студентов в исходном состоянии находятся на неудовлетворительном уровне. Выявлены негативные отклонения показателей дыхательной системы (жизненная емкость легких и жизненного индекса). Также негативные отклонения выявлены и в показателях сердечно-сосудистой системы (динамика ЧСС после дозированной физической нагрузки).
3. Интегральная оценка уровня физического здоровья, как у юношей, так и у девушек является неудовлетворительной. У 60% исследуемых юношей и 80% девушек выявлен неудовлетворительный УФЗ. Следует отметить, что у юношей показатели УФЗ лучше, чем у девушек и в связи с этим в первую очередь необходимо в учебный процесс по физической культуре внедрить физкультурно-оздоровительную технологию именно для девушек.
4. Анализ динамики показателей физического здоровья студентов за 2007-2008 учебный год свидетельствует о том, что достоверных статистических улучшений изучаемых показателей у исследуемых студентов занимающихся по общепринятым программам и методикам за учебный год не произошло.
5. Полученные результаты указывает на необходимость приоритетной оздоровительной направленности физического воспитания студентов (особенно у девушек), за счет использования оздоровительных технологий оптимизирующих функциональное состояние организма студентов.

Литература

1. Апанасенко Г.Л., Науменко Р.Г. Физическое здоровье и максимальная аэробная способность индивида // Теория и практика физической культуры. – 1988. – №6. – С. 29-31.
2. Григорович Е.С., Романов К.Ю., Переверзев В.А. Предпосылки разработки педагогической технологии укрепления здоровья студентов в процессе физического воспитания // Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовки кадров по физической культуре и спорту: мат. Междунар. науч.-практ. конф. «Физическое воспитание и спорт в системе образования как фактор физического и духовного оздоровления нации», научно-педагогическая школа В.Н. Кряжа, Минск 8-10 апреля 2009 г. / гл. ред. М.Е. Кобринский. – Минск: БГУФК, 2009. – Т.3, Ч.2. – С. 67-69.
3. Григорович Е.С., Власенко В.И., Трофименко А.М. и др. Изменения показателей морфофункционального и нервнопсихического статусов студентов, возможности их коррекции // Вопросы физического воспитания студентов вузов: Сб. науч. ст., Вып.6. – Минск: БГУ, 2007. – С 122-125.
4. Киеня А.И., Бандажевский Ю.И. Здоровый человек: основные показатели: Справ. – Минск: ИП «Экоперспектива», 1997. – 108 с.
5. Колосовская Л.А., Новик Е.В., Максимова Л.В. Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни студентов в рамках университетского образования // Университетское образование: опыт тысячелетия, проблемы, перспективы развития: Тез. докл. II Междунар. конгр., 14-16 мая 2008 г., Т.2 / отв. ред. Р.С. Пионова. – Мн.: МГЛУ, 2008. – С. 168-169.

6. Колосовская Л.А. Динамика показателей функционального состояния системы кровообращения у студентов СМГ за 2 года обучения в БГМУ // Повышение квалификации и переподготовки кадров в области физической культуры, спорта и туризма: Мат. науч.-практ. конф., Минск, 28 мая 2009 г. / гл. ред. М.Е. Кобринский. – Минск: БГУФК, 2009. – С. 77-81.
7. Колосовская Л.А., Сизикова И.М. Динамика функционального состояния ССС и кардиореспираторной выносливости у студентов СМГ БГМУ // IX Междунар. науч.-практическая конф. «Проблемы физической культуры населения, проживающего в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды», 6-7 окт. 2011 г., Ч. I / гл. ред. О.М. Демиденко. – Гомель: УО «ГГУ им. Ф. Скорины», 2011. – С. 185-187.
8. Медведев В.А., Коледа В.А. О критериях оценки функционального состояния учащейся и студенческой молодежи // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2000. – №2. – С. 11-13.
9. Романов К.Ю., Трофименко А.М., Ермакова О.А. Состояние физического здоровья и физической подготовленности студентов первого курса БГМУ // VI Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье студенческой молодежи: достижения теории и практики физической культуры на современном этапе», 30-31 окт., 2008 г. – Минск: БГПУ, 2008. – С. 34-37.
10. Романов К.Ю., Трофименко А.М., Колосовская Л.А. Характеристика состояния здоровья и динамика показателей физического развития студентов специальных медицинских групп Белорусского государственного медицинского университета // IV Междунар. науч.-практ. конф. «Физическое воспитание студентов, имеющих отклонения в состоянии здоровья», 13-15 апреля 2009 г. – Минск: МГЛУ, 2009. – С. 193-196.
11. Романов К.Ю. Формирование физического здоровья детей и молодежи, проживающих на территориях радионуклидного загрязнения // Физическая культура и здоровье учащихся. Ч.1. Основы знаний : пособие для учителей физической культуры / общ. ред. М.Е. Кобринский, А.Г. Фурманов. – Минск: МЕТ, 2011. – С.147-162.
12. Фурманов А.Г., Храмов В.В., Романов К.Ю. Направления совершенствования физического воспитания жителей территорий радионуклидного загрязнения // Опыт и современные технологии в развитии оздоровительной физической культуры, спортивных игр и туризма: Мат. Междунар. науч.-практ. конф. Научно-педагогическая школа А.Г. Фурманова, Минск, 5 июня 2009 г. / гл. ред. М.Е. Кобринский. – Минск: БГУФК, 2009. – С. 236-241.
13. Шиманец С.В., Григорович Е.С., Трофименко А.М. и др. Морфофункциональный статус студентов медицинского вуза // Региональные проблемы экологии: пути решения. Мат. III Междунар. экологич. симпозиум: Тез. докл. – Полоцк, ПГУ, 2006. – Т.2. – С. 49-51.

Информация об авторах

Романов Кирилл Юрьевич – кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой физического воспитания и спорта УО «Белорусский государственный медицинский университет» МЗ Республики Беларусь. E-mail sport@bsmu.by

Трофименко Анатолий Михайлович – доцент, доцент кафедры физического воспитания и спорта УО «Белорусский государственный медицинский университет» МЗ республики Беларусь. E-mail sport@bsmu.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» МЗ Республики Беларусь. E-mail Pereverzev2010@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

РОЛЬ ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

© **Пожилова Е.В., Новиков В.Е.**

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

Резюме: В механизмах адаптации тканей организма к состоянию гипоксии, включая гипоксию опухолевых клеток, ведущую роль играет белковый регуляторный фактор HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа). HIF-1 α является мощным индуктором ангиогенеза в области опухолевого роста. В статье обсуждается вопрос значимости HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов в развитии опухолей. Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей делает возможным проведение таргетной терапии злокачественных новообразований, что представляется перспективным подходом в фармакотерапии онкологических заболеваний, в патогенезе которых внутриопухолевая гипоксия играет индуцирующую роль.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), гипоксия опухолевых клеток, онкологические заболевания

ADAPTATION TO HYPOXIA IN TUMOUR GROWTH

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

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

Summary: Protein regulatory factor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1alfa) plays a crucial part in adaptation of body tissue to hypoxia, including tumor hypoxia. HIF-1 α is a potent inducer of angiogenesis in tumor growth. Importance of HIF-1 α and the related growth factors in development of tumors is discussed in the article. Clarification of pathogenetic role of HIF-1 α in the development of tumors contributes to success of target therapy in malignant new growths being a perspective method in pharmacotherapy of cancer diseases in pathogenesis of which intratumoral hypoxia plays an inducing part.

Key words: hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor hypoxia, oncological diseases

Введение

К настоящему времени изучены молекулярные механизмы формирования устойчивости организма к состояниям гипоксии, ишемии и индуцируемым ими нарушениям метаболических и функциональных систем на уровне клетки и субклеточных структур [4, 12, 13, 20, 23]. Показано, что в процессах системной регуляции адаптации тканей организма к кислородному голоданию ведущую роль играют специфические регуляторные факторы, обеспечивающие формирование срочной и долговременной адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 6, 17, 19]. Одним из таковых является регуляторный пептидный фактор адаптации к гипоксии – HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Этот фактор играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию. Фактор HIF-1 α ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии [14, 18], в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует ангиогенез [15, 32].

Гипоксия, как типовой патологический процесс, в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению многих заболеваний [7, 8, 9, 11, 25]. Например, гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста [32]. Более того, гипоксию относят к наиболее характерным чертам опухоли, в связи с чем, она стала объектом многих научных исследований, целью которых является повышение эффективности противоопухолевой терапии [2, 15, 16].

Выяснение роли HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов в механизмах развития опухолей предоставляет перспективное направление научных исследований с большой научно-практической значимостью для онкологии, поскольку позволяет более эффективно лечить онкологические заболевания, в патогенезе которых индуцирующую роль играет кислородная недостаточность.

HIF-1 α и опухолевый рост

Как известно, при гипоксии в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях [10, 21, 22]. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевая гипоксия существенно ухудшает прогноз заболевания, поскольку в опухолевых тканях ангиогенез протекает очень интенсивно. Это, по-видимому, является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию её клеток, что, в конечном счете, увеличивает смертность среди таких пациентов [16, 32].

В развитии раковых опухолей гипоксия является важным (лимитирующим) фактором. Уменьшенная диффузия кислорода из окружающих тканей лимитирует рост опухоли. Однако со временем гипоксические условия стимулируют васкуляризацию и тем самым увеличивают рост опухоли и метастазирование. Для роста более 2 мм в диаметре опухоль нуждается в развитии собственных кровеносных сосудов, что достигается путем неоангиогенеза, управляемого транскрипционными факторами роста. В норме в организме существует равновесие между активаторами и ингибиторами неоангиогенеза [1, 26]. Активатором неоангиогенеза может выступать HIF-1 α . В условиях тканевой гипоксии возрастает концентрация свободного HIF-1 α в тканях. Повышенная экспрессия HIF-1 α зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека и подтверждается иммуногистохимическим изучением биопсий опухолевых тканей [35]. Повышенный уровень HIF-1 α в тканях опухоли по сравнению с уровнем в окружающих нормальных тканях обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью.

Повышение концентрации HIF-1 α ведет к транскрипции гипоксия-зависимых генов и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PDGF) и эритропоэтина (EPO). Этот механизм развития сосудистого русла задействован в естественных условиях образования сосудов и при канцерогенезе. Молекулы факторов роста (VEGF, PDGF) присоединяются к внеклеточному домену трансмембранного рецептора тирозинкиназы. Происходит передача трансмембранного сигнала внутрь клетки, где запускаются сложные молекулярные реакции, приводящие к интенсивной пролиферации эндотелиальных клеток и развитию дополнительной капиллярной сети. Таким образом, в процессах пролиферации и ангиогенеза ткани опухоли неоспорима роль HIF-1 α . Например, установлено, что концентрация HIF-1 α и VEGF в тканях опухолей почек в несколько раз выше, чем в здоровых тканях [31].

Показано, что многие ростовые факторы являются HIF-индуцируемыми генами [33]. Например, важнейшим ростовым фактором, участвующим в развитии и прогрессии рака эндометрия является VEGF. Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста представлено 5 членами: VEGF-A, VEGF-b, VEGF-C, VEGF-D и плацентарным ростовым фактором. Процесс неоангиогенеза обеспечивает фактор VEGF-A, который и называют VEGF [30]. С другой стороны, ростовые факторы индуцируют активируемый гипоксией транскрипционный фактор – HIF-1 (так называемый независимый от гипоксии путь активации HIF-1) [27]. На клеточной линии глиобластомы показана возможность инактивации этого сигнального пути при использовании ингибиторов рецептора фактора роста [28].

В условиях гипоксии происходит стабилизация HIF-1 α , снижение степени деградации фактора и формирование функционально активных гетеродимеров с повышением ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора, с чем часто связывают повышение экспрессии HIF-1-индуцированных генов в опухолях. Иными словами, недостаток кислорода инактивирует ферменты, гидроксилирующие HIF, что ведет к его активации. Кроме гипоксической стимуляции, HIF-1 α также активируется фактором роста и онкогенами, которые стимулируют клеточную выживаемость и пролиферацию, тем самым влияя на потенциальную связь между ростом тканей и их обеспечением кислородом. Каскады фосфорилирования, такие как метаболические пути митоген-активированной протеинкиназы MAPK (mitogen activated protein kinase) и фосфоинозитид 3-киназы PI3K (phosphoinositide 3-kinase), активируются фактором роста и усиливают ответ HIF на гипоксию с помощью как посттрансляционного, так и трансляционного контроля [29].

Известно, что внутриклеточная деградация белков в протеасомах является регуляторным этапом многих физиологических и патологических процессов. Протеасомы принимают участие в

деградации фактора HIF-1α. Установлена определенная взаимосвязь между HIF-1α, ростовыми факторами и активностью протеасом в клетках. Показано, что в опухолях достаточно много факторов регулируют стабилизацию HIF-1α, однако роль протеасом в этом процессе также существенна [33]. Так, снижение деградации HIF-1α при использовании ингибиторов протеасом или при гипоксии приводит к значительному повышению экспрессии как мРНК VEGF, так и самого белка в опухолевых клетках [34]. Таким образом, возможно опосредованное участие протеасом в механизмах развития опухоли через изменение активности транскрипционных факторов и соответствующее изменение синтеза ростовых факторов.

Своеобразные результаты обнаружены при опухолях эндометрия. Так, при раке эндометрия имело место сочетанное повышение тотальной протеасомной активности и ее пулов и повышение экспрессии HIF-1α. Возможно, это связано с существованием так называемого независимого от гипоксии пути активации HIF-1α. Стабилизация HIF-1α и, соответственно, увеличение его количества в ядерных экстрактах могут происходить при активации рецепторных тирозинкиназ при связывании с соответствующими ростовыми факторами, прежде всего с эпидермальным фактором роста и инсулиноподобным фактором роста [33]. Имеются также данные о наличии альтернативных протеасом-независимых путей деградации HIF-1α другими протеолитическими системами, прежде всего кальпаин-опосредованной [36]. Вероятно, при раке эндометрия активация HIF-1α происходит преимущественно альтернативным путем.

При исследовании больных с морфологически верифицированным раком эндометрия было установлено наличие взаимосвязи между химотрипсинподобной активностью протеасом и содержанием ростовых факторов (VEGF) и HIF-1 в тканях опухоли. Обнаружены корреляционные связи между активностью пулов протеасом и экспрессией HIF-1 в опухолевой ткани, которые свидетельствуют о возможной регуляции содержания ростового и транскрипционного факторов протеасомами [24]. Другим важным протеолитическим регулятором содержания ростовых факторов, а возможно и HIF-1, в клетках является металлопротеиназа PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A). Экспрессия HIF-1α и зависящая от него экспрессия VEGF в опухолях эндометрия взаимосвязаны не только с активностью пула протеасом, но и с экспрессией металлопротеиназы PAPP-A [24]. Положительные корреляционные связи между содержанием HIF-1, VEGF и металлопротеиназой PAPP-A дают основание считать, что этот протеолитический фермент является важным регулятором содержания ростовых и транскрипционного факторов.

В условиях опухолевой гипоксии HIF-1α вызывает экспрессию гена, кодирующего киназу 1 пируватдегидрогеназы (PDK1), которая ограничивает количество пирувата, входящего в цикл трикарбоновых кислот, что приводит к уменьшению усвоения кислорода митохондриями. Эта адаптивная реакция клеток опухоли на низкое содержание кислорода в тканях экономит молекулярный кислород, когда его недостаточно, и делает его доступным для других критических клеточных процессов. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование HIF-1α или PDK1 *in vivo* может изменить метаболизм опухоли и должно приводить к снижению уровня оксигенации опухоли. В этих условиях можно ожидать повышения эффективности гипоксия-таргетной терапии, в частности гипоксического цитотоксина тирапазамина. Экспериментальная проверка на опухолевых клетках и ксенотрансплантатах с применением эхиномицина (низкомолекулярного ингибитора HIF-1α) и дихлорацетата (низкомолекулярного ингибитора PDK1) подтвердила данную гипотезу. Отмечено увеличение усвоения кислорода опухолевыми клетками, приведшее к снижению уровня оксигенации опухоли, что сопровождалось выраженным повышением эффективности тирапазамина.

Таким образом, пептидный фактор HIF-1α опосредует решающие физиологические ответы клетки на гипоксию [3]. Использование этого гомеостатического механизма в клинической фармакотерапии онкологических заболеваний может вести к существенному повышению эффективности лечения [16]. Активация HIF-1α фактора является принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии. В условиях внутриопухолевой гипоксии HIF-1α выступает индуктором ростовых факторов, стимулирует ангиогенез и опухолевый рост. Поэтому для предотвращения развития раковой опухоли представляется необходимым тормозить продукцию и активацию фактора HIF-1α. Вместе с тем, возможны различные подходы к регулированию активности HIF-1α и связанных с ним ростовых факторов при различных видах опухолей.

Заключение

HIF-1α является патогенетически значимым фактором в развитии опухолей. Изучение механизмов его регуляции необходимо для четкого понимания фундаментальных процессов развития и роста тканей опухоли и поиска возможных путей для молекулярно-направленной терапии. Фактор HIF-1α регулирует процессы адаптации тканей опухоли к состоянию гипоксии и его можно

использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Модуляция активности HIF α в клетках опухолевого микроокружения может быть важным инструментом терапии онкологических заболеваний. Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей делает возможным проведение так называемой целенаправленной или таргетной терапии злокачественных новообразований, поскольку с помощью лекарственных средств можно угнетать продукцию HIF-1 α . В последние годы в научной литературе всё чаще обсуждается вопрос значимости ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей.

Литература

1. Баньра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – №1. – С. 59-68.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник СГМА. – 2011. – №4. – С. 43-57.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
7. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
8. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
10. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-78.
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
12. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
13. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
14. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №1. – С. 60-65.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестн. уральской мед. академич. науки. – 2014. – №5(51). – С. 132-138.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
20. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14.
21. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.

22. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
23. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
24. Спирина Л.В., Юнусова Н. В., Кондакова И.В. и др. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия // Сиб. онкол. журнал. – 2012. – Т.50, №2. – С. 45-51.
25. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
26. Abdollahi A., Schwager C., Kleeff J. et al. Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – V.104. – P. 12890-12895.
27. Beppu K., Nakamura K., Linehan W.M. et al. Topotecan blocks hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth expression induced by insulin-like growth factor-1 in neuroblastoma cells // Cancer Res. – 2005. – V.65, N11. – P. 4775-4781.
28. Gariboldi M.B., Ravizza R., Monti E. The IGFR1 inhibitor NVP-AEw541 disrupts a pro-survival and proangiogenic IGF-STAT3-HIF1 pathway in human glioblastoma cells // Biochem. Pharmacol. – 2010. – V.80, N4. – P. 455-462.
29. Masson N., Ratcliffe P.J. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O₂ levels // J. Cell Sci. – 2003. – V.116. – P. 3041-3049.
30. Molitoris K.H., Kazi A.A., Koos R.D. Inhibition of oxygen-induced hypoxia-inducible factor-1alpha degradation unmasks estradiol induction of vascular endothelial growth factor expression in ECC-1 cancer cells in vitro // Endocrinology. – 2009. – V.150, N12. – P. 5405-5414.
31. Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // J. Urol. – 2003. – V.170, N2, Pt.1. – P. 588-592.
32. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy // J. Cell Mol. Med. – 2009. – V.13, N9. – P. 2780-2786.
33. Seeber L.M., Zweemer R.P., Verheijen R.H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management // Obstet. Gynecol. Int. – 2010. – V.2010. – P. 580971-580979.
34. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J. et al. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2011. – V.42, N4. – P. 445-501.
35. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms // Int. J. Cancer. – 2004. – V.112, N4. – P. 585-595.
36. Zou J., Kohl R., Herr B. et al. Calpain mediates a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1alpha // Mol. Biol. Cell. – 2006. – V.17, N4. – P. 1549-1558.

Информация об авторах

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

УДК 615.015:616-001.8

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ В ОНКОЛОГИИ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С.

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

Резюме: Белковый регуляторный фактор HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа) играет ведущую роль в механизмах адаптации опухолевых клеток к состоянию гипоксии. Повышение экспрессии HIF-1 α зарегистрировано при многих онкологических заболеваниях человека. HIF-1 α является мощным индуктором ангиогенеза в области опухолевого роста. В статье обсуждается вопрос фармакологического регулирования содержания HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов путем таргетного воздействия с помощью ингибиторов. Такой подход представляется перспективным направлением патогенетической фармакотерапии онкологических заболеваний, в патогенезе которых гипоксия играет индуцирующую роль. Представлен анализ экспериментальных и клинических данных по применению ингибиторов HIF-1 α и ростовых факторов в лечении опухолей.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), гипоксия опухолевых клеток, ингибиторы HIF-1 α , фармакотерапия опухолей

PROSPECTS OF INHIBITORS OF ADAPTATION TO HYPOXIA IN CANCER MEDICINE

Novikov V.E., Levchenkova O.S.

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

Summary: Protein regulatory factor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1alfa) plays the most significant part in adaptation of tumor cells to hypoxia. Increase of expression of HIF-1 α is registered in various cancer diseases. HIF-1 α is a powerful inducer of angiogenesis in tumor development. Pharmacological regulation of HIF-1 α level and the related growth factors with a targeted action of HIF-1 α inhibitors is discussed in the article. Such approach is considered to be a perspective study in pathogenetic pharmacotherapy in cancer diseases in which pathogenesis of hypoxia acts like an inducer. Experimental and clinical data involving HIF-1 α inhibitors and growth factors in treatment of tumors are analyzed and discussed in the paper.

Key words: hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), tumor hypoxia, HIF-1 α inhibitors, pharmacotherapy of tumors

Введение

Фармакотерапия онкологических заболеваний по-прежнему остается актуальной проблемой медицинской науки. В последние годы определенные успехи и надежды связаны с разработкой лекарственных препаратов направленного действия, способных блокировать ростовые факторы, экспрессия которых повышается в условиях внутриопухолевой гипоксии [1, 16, 18].

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, который в той или иной мере сопутствует течению многих заболеваний [5, 8, 9, 11, 21]. При гипоксии в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях [10, 12, 19, 20]. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия), которую причисляют к наиболее характерным чертам опухоли. Многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевой гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста [3, 33]. В условиях внутриопухолевой гипоксии ангиогенез протекает очень интенсивно, что является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию её клеток, ухудшает прогноз заболевания и увеличивает смертность среди пациентов [6, 33].

Выявлен регуляторный пептидный фактор адаптации к гипоксии – HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Показано, что этот фактор играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию. Фактор HIF-1 α ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии, в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует ангиогенез [14,

33]. Повышенная экспрессия HIF-1 α зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека и подтверждена иммуногистохимическими исследованиями биопсий опухолевых тканей [42]. Повышение уровня HIF-1 α в тканях опухоли по сравнению с окружающими нормальными тканями обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью. Фактор HIF-1 α представляется удобной мишенью для фармакологического воздействия [2, 4, 13]. Лекарственные вещества, способные ингибировать активность HIF-1 α и связанные с ним ростовые факторы, позволяют более эффективно лечить онкологические заболевания, в патогенезе которых индуцирующую роль играет кислородная недостаточность. Такой подход в разработке противоопухолевых средств является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии и имеет большое практическое значение для онкологии.

Ингибиторы HIF-1 α и их клиническое значение в онкологии

В настоящее время в результате выяснения патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей проведение целенаправленной или таргетной терапии злокачественных новообразований стало не только возможным, но и патогенетически оправданным, поскольку с помощью лекарственных средств можно напрямую влиять на продукцию HIF-1 α и индуцируемые им ростовые факторы. В разных странах учеными всё чаще обсуждается вопрос о месте и значимости ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей. Постоянно предпринимаются попытки разработки новых лекарственных веществ, позволяющих с их помощью изменить (стабилизировать, снизить) активность HIF-1 α , других факторов роста [15, 38]. Многие современные лекарственные средства таргетной терапии опосредованно блокируют функции HIF-1 α фактора и оказывают антиангиогенное действие. Например, трастузумаб (герцептин), гефитиниб, цалфостин С (ингибитор протеинкиназы С), вортманнин (ингибитор PI3K), PD98095 (ингибитор MAPK), рапамицин (сиролимус, ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [24, 32].

Учитывая непосредственное влияние протеинов HIF-1 α на процессы ангиогенеза и опухолевый рост, ведется поиск прямых блокаторов HIF-1 α . Предложен экспериментальный препарат AMG 386 (нейтрализующий полипептид), который останавливает проангиогенные эффекты HIF-1 α [35]. Изучая проблему создания селективных противоопухолевых препаратов, рассматривается возможность блокады экспрессии HIF-1 α с помощью низкомолекулярных веществ и моноклональных антител. Так, разработан препарат WX-G250 – химерное моноклональное антитело, нацеленное на HIF-1 α [26].

Интерес исследователей обращен также к факторам роста (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, PDGF – плацентарный фактор роста, EGF – эпидермальный фактор роста), их рецепторам и путям, которые находятся под влиянием HIF-1 α . В настоящее время активно изучаются ингибиторы рецепторов ростовых факторов, фосфатидилинозитол-3киназы (PI3K), митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и их «downstream» белков, таких, как mTOR (внутриклеточный фермент, активирующий киназы). В ряде экспериментов был показан определенный терапевтический эффект некоторых соединений. Среди веществ, способных подавлять активность HIF-1 α или снижать его клеточный уровень, следует отметить его природный антагонист р35srj, ингибиторы белка теплового шока 90 (радицикол, гедданамицин), ингибиторы топоизомеразы I и II, PI3K, в частности вортманнин, а также винкристин, таксол, 2-метоксиэстрадиол, производные карбомицина. В исследованиях с культурами опухолевых клеток и с опухолями мышей установлен противоопухолевый эффект некоторых из упомянутых веществ.

Изменить уровень HIF-1 α можно влиянием на его метаболизм. Разработаны механизмы стабилизации (снижения активности) фактора HIF-1 α путем фармакологической регуляции скорости его синтеза и/или распада [36].

Снижать синтез HIF-1 α можно разными путями. Выделяют ингибиторы образования белка ещё на этапе мРНК. Так действует олигонуклеотид под шифром EZN-2968, который снижает уровень HIF-1 α альфа как *in vitro*, так и *in vivo*. В клинических исследованиях вещество показало свою эффективность, получены положительные результаты у пациентов с почечной карциномой с метастазами. Другим соединением, ингибирующим РНК экспрессию HIF-1 α , является аминоксифлавон. Второй подход – блокада синтеза HIF-1 α альфа на рибосомах на матрице информационной РНК, то есть блокада трансляции HIF-1 α альфа. К препаратам с таким механизмом относят топотекан, его более активный и более удобный по фармакокинетическим характеристикам аналог под шифром EZN-2208. Угнетают образование HIF-1 α сердечные гликозиды, что открывает новые возможности применения данной группы кардиотонических средств. Обсуждается вопрос использования сердечных гликозидов в качестве противораковых средств. Проводятся экспериментальные и клинические испытания некоторых из них [41].

В качестве ещё одного перспективного средства, ингибирующего избыточную экспрессию HIF-1 α при некоторых солидных опухолях, рассматривается препарат носкапин (наркотин - производное бензилизохинолина). Этот алкалоид опия применяется как противокашлевое средство. Экспериментальное изучение носкапина показало его антиангиогенное действие при глиомах (нейроэпителиальных опухолях) [31]. Отечественными исследователями показана роль опиоидной системы (а именно, μ - и δ - опиоидных рецепторов) в повышении устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии при адаптации к хронической нормобарической гипоксии. Предварительная блокада опиоидных рецепторов налтрексоном и другими более избирательными антагонистами опиоидных рецепторов предупреждала кардиопротекторный эффект адаптации [23].

Синтез HIF-1 α может реализовываться через кислород-независимые механизмы. Так, HIF-1 α синтезируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами, как MAPK (mitogen activated protein kinase – активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3киназа - регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующей ключевые функции клетки, особое значение имеет в регуляции таких функций, как рост, выживаемость, опухолевая трансформация). Активируются сигнальные системы MAPK и PI3K через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинат-зависимый рецептор GPR-91 и др. [7].

В условиях нормоксии деградация белкового фактора HIF-1 α происходит путем гидроксилирования аминокислотных остатков пролина ферментом пролилгидроксилазой (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [30]. В дальнейшем измененная субъединица HIF-1 α подвергается протеасомной деградации. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1 α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. Образовавшийся в результате этого транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [36].

Усилить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы Hsp90 (белок теплового шока), например, препарат гелданамицин. Белок Hsp90 участвует в укладке, активации и сборке белков, в том числе HIF-1 α . Связывание гелданамицина с Hsp90 нарушает взаимодействие Hsp90 с HIF-1 α , препятствуя его правильной укладке и подвергая разрушению, опосредуемому протеасомой. Свойством ингибитора белка теплового шока обладает и бензилиден-лактамно соединение KNK437, которое угнетает обусловленную гипоксией резистентность раковых клеток к лучевой терапии. Это связано с тем, что HIF-1 α в значительной степени отвечает за резистентность опухолевых клеток к ионизирующей радиации в условиях гипоксии [34].

Эхиномицин и антрациклиновые антибиотики (доксорубин, даунорубин) угнетают транскрипционную активность HIF-1 фактора, блокируя его связывание с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE). При множественной миеломе используют ингибитор транскрипционной активности HIF-1 фактора - бортезомиб. Данный препарат относится к ингибиторам протеасом. Угнетение активности протеасом ведет к такому типу накопления HIF-1 α , как в случае нормоксии. Парадоксально, но при блокаде протеасом накопленный HIF-1 α транскрипционно неактивен [33]. Применение ингибитора 20S протеасомы бортезомиба приводит к снижению экспрессии VEGF в культуре раковых клеток мочевого пузыря [29].

В последние годы определенные успехи достигнуты в фармакотерапии рака почки и мочевого пузыря, при которых HIF-1 α , факторы роста, рецепторы тирозинкиназ, mTOR и управляемые ими процессы рассматриваются как основные мишени в медикаментозном лечении. Основные механизмы действия таргетных препаратов, блокирующих ангиогенез и пролиферацию при раке почки можно представить такими группами [1]:

1. Блокада циркулирующих во внеклеточной среде молекул VEGF. Такой механизм действия характерен для препаратов бевацизумаб, афлиберцепт, леналидомид. Бевацизумаб (IgG1-рекомбинантное моноклональное антитело) связывает все изоформы VEGF, ингибирует ангиогенез. Показана высокая эффективность применения бевацизумаба для лечения распространенного почечноклеточного рака (увеличение безрецидивного периода и уменьшение объема опухоли по сравнению с плацебо) [28]. Афлиберцепт избирательно связывает молекулы VEGF, препятствуя их взаимодействию с рецепторами тирозинкиназ. Леналидомид – ингибирует VEGF и фактор роста фибробластов (FGF), модулирует T-клеточное звено иммунитета [25].

2. Селективная блокада внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ VEGFR, PDGFR, EGFR. Этот механизм характерен для препаратов пазопаниб, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, акситиниб, ваталаниб и семаксаниб. Пазопаниб – селективный ингибитор VEGFR и PDGFR. Уменьшает размеры опухолей на 30% [39]. Эрлотиниб – селективный ингибитор рецепторов

эпидермального фактора роста (EGFR). Цетуксимаб (антитела к EGFR), панитумумаб (высокоспецифичное человеческое антитело к EGFR). Остальные препараты проходят экспериментально-клинические исследования [22].

3. Одновременная блокада доменов рецепторов тирозинкиназ и внутриклеточных тирозинкиназ. Так действуют препараты сорафениб (ингибитор мультикиназ и рецепторов на поверхности клеток), сунитиниб (низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR и PDGFR), лапатиниб (активный ингибитор EGFR и ErbB2-тирозинкиназ). Регорафениб и цедираниб проходят экспериментально-клинические исследования [40].

4. Блокада внутриклеточного энзима mTOR, активирующего киназы, ответственные за поддержку жизнедеятельности опухолевых клеток. При участии mTOR возрастает синтез HIF-1 α . Гиперпродукция HIF-1 α вызывает, в свою очередь, гиперэкспрессию VEGF и PDGF с последующей активацией ангиогенеза. Учитывая влияние mTOR на синтез HIF-1 α , блокада mTOR была избрана одной из мишеней таргетной терапии. Специфическими блокаторами mTOR являются темсиролимус и эверолимус [27].

Таким образом, стратегия использования ингибиторов HIF-1 α и факторов роста в терапии опухолей имеет доказательную научно-экспериментальную базу и результаты успешного клинического применения. Однако применение ингибиторов HIF-1 α в онкологии может оказать неблагоприятное воздействие при сопутствующих ишемических состояниях. Если в терапии раковых опухолей существует необходимость угнетения активности HIF-1 α , то при ишемической болезни сердца и ишемии головного мозга патогенетически оправдано усиление активности данного фактора. Повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов через активацию HIF-1 α индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым, уменьшая ишемию [17, 37].

Заключение

Активация HIF-1 α фактора является принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии. В условиях внутриопухолевой гипоксии HIF-1 α выступает индуктором экспрессии ростовых факторов, стимулирует ангиогенез и опухолевый рост. Поскольку HIF-1 α является патогенетически значимым фактором в развитии опухолей, то его целесообразно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Для предотвращения роста тканей опухоли представляется необходимым тормозить активацию HIF-1 α . Такой подход к фармакотерапии онкологических заболеваний открывает новые возможности для поиска эффективных лекарственных средств молекулярно-направленного действия. Пути снижения активности HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов могут быть реализованы различными механизмами, как за счет использования прямых ингибиторов ростовых факторов, так и влиянием на их метаболизм. Поэтому поиск ингибиторов экспрессии и стимуляторов деградации HIF-1 α также актуален, как и разработка селективных ингибиторов ростовых факторов и рецепторов к ним.

Модуляция активности HIF α в клетках опухолевого микроокружения является важным и перспективным инструментом терапевтического воздействия у онкологических больных. Сегодня в онкологической практике успешно применяется ряд препаратов, снижающих активность ростовых факторов (VEGF, PDGF, EGF), индуцированную HIF-1 α . Ведется целенаправленный поиск селективных ингибиторов фактора HIF-1 α . Однако ингибирование одного лишь HIF-1 α может быть недостаточным для остановки ангиогенеза и роста опухоли, так как имеются HIF-независимые пути развития заболевания. В этом случае необходима комбинация ингибиторов HIF-1 α фактора со средствами традиционной терапии.

Литература

1. Баныра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – №1. – С. 59-68.
2. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник СГМА. – 2011. – №4. – С. 43-57.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – 32. – С. 134-144.

5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Пат. физиол. и эксперим. терапия.* – 2011. – №1. – С.3-19.
8. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакол. и биол. наркологи.* – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
10. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-78.
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
12. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
13. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
14. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №1. – С. 60-65.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // *Вест. уральской мед. академич. науки.* – 2014. – Т.51, №5. – С. 132-138.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник СГМА.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
19. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
20. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник СГМА.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
21. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // *Патогенез.* – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
22. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // *Онкология.* – 2007. – Т.9. – С. 321-328.
23. Цибульников С.Ю. Исследование рецепторной природы опиоидергического компонента кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии // *Патогенез.* – 2011. – Т.9, №3. – С.69.
24. Шимановский Н. Л. Перспективы применения таргетной терапии при раке почек и печени // *Международн. мед. журнал.* – 2008. – №3. – С.108-111.
25. Amato R.J., Hernandez-McCain J., Saxena S., Khan M. Lenalidomide Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma // *Am. J. of Clin. Oncol.* – 2008. – V.31, N3. – P. 244-249.
26. Bleumer I., Knuth A., Oosterwijk E. et al. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody WX-G250 for advanced renal cell carcinoma patients // *Br. J. Cancer.* – 2004. – V.90, N5. – P. 985-990.
27. Casciano R., Malangone E., Sherman S. et al. An indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory mRCC patients // *ASCO Annual Meeting.* – 2010. – Abstract N4611.
28. Costa J.L., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies // *The oncologist.* – 2007. – V.12. – P. 1404-1415.
29. Kamat A.M., Karashima T., Davis D.W. et al. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinibine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo // *Mol. Cancer. Ther.* – 2004. – V.3, N3. – P. 279-290.
30. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles // *Biol. Chem.* – 2013. – V.394, N4. – P.435-448.

31. Newcomb E.W., Lukyanov Y., Schnee T. et al. Noscipine inhibits hypoxia-mediated HIF-1 α expression and angiogenesis in vitro: a novel function for an old drug // *Int. J. Oncol.* – 2006. – V.28, N5. – P.1121-1130.
32. Nilsson M. B., Zage P. E., Zeng L. et al. Multiple receptor tyrosine kinases regulate HIF-1 α and HIF-2 α in normoxia and hypoxia in neuroblastoma: implications for antiangiogenic mechanisms of multikinase inhibitors // *Oncogene.* – 2010. – V.29. – P. 2938-2949.
33. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy // *J. Cell Mol. Med.* – 2009. – V.13, N9. – P. 2780-2786.
34. Oommen D., Prise K.M. KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 α survival pathways // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – V.421, N3. – P.538-543.
35. Rosen L.S., Hong D., Chap L. et al. First-in-human study of AMG 386, a selective angiopoietin1/2-neutralizing peptibody, in adult patients th advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* – 2007. – V.25, 18 suppl. – Abstr. 3522.
36. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Physiology (Bethesda).* – 2009. – V.24. – P. 97-106.
37. Sen Banerjee S., Thirunavukkarasu M., Tipu Rishi M. et al. HIF-prolyl hydroxylases and cardiovascular diseases // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2012. – V.22, N5. – P. 347-58.
38. Shen X., Wan C., Ramaswamy G. et al. Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice // *J. Orthop. Res.* – 2009. – V.27, N10. – P. 1298-1305.
39. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal carcinoma: results of a randomized Phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V.28. – P. 1061-1068.
40. Veeravagu A., Hsu A.R., Cai W. et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* – 2007. – V.2, N1. – P. 59-61.
41. Zhang H., Qian D. Z., Tan Y. S. et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 synthesis and block tumor growth // *PNAS.* – 2008. – V.105, N50. – P. 19579-19586.
42. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms // *Int. J. Cancer.* – 2004. – V. 112, N4. – P. 585-595.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-097-053.4

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ IGA У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА© Слабкая Е.В.¹, Сазоненкова Л.В.², Андреевкова Ю.С.¹, Мешкова Р.Я.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ КБ №1 г. Смоленска, областной центр аллергологии и иммунологии, Россия, 214000, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Резюме: Своевременная диагностика первичной иммунной недостаточности в раннем возрасте является актуальной задачей. Нами обследовано 859 часто болеющих детей, у которых методом ИФА оценивали уровень сывороточных иммуноглобулинов. У 46 детей в возрасте до 4 лет верифицирован диагноз селективной недостаточности IgA. В зависимости от доминирующего клинического варианта 3 группы детей: атопический синдром – 13 детей, инфекционный синдром – 13 детей, смешанный клинический вариант – 20 детей. Изучали следующие клинико-анамнестические данные: возраст начала манифестации иммунодефицита, семейный и акушерско-гинекологический анамнез, особенности инфекционных и аллергических проявлений. Первые клинические признаки у детей с атопией регистрировались в более раннем возрасте. Отягощенный по атопии семейный анамнез выявлен у 25-30% детей всех групп, даже при отсутствии проявлений аллергии, отягощенный по неатопической патологии семейный анамнез отмечен в 2 раза чаще и в более тяжелых формах при смешанном варианте, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез – одинаково часто у детей всех групп. В клинической картине при инфекционном и смешанном клиническом варианте преобладали инфекции ЛОР-органов, при смешанном – на 2 месте аллергический ринит, при атопическом – острая крапивница. Пороки и аномалии развития диагностированы у каждого третьего ребенка с инфекционным и смешанным вариантом течения иммунодефицита. Исследование подтвердило отсутствие патогномичных симптомов данной патологии, продемонстрировало значимость, наряду с инфекционным синдромом, атопии, особенно в виде заболеваний ЛОР-органов, более частую распространенность пороков и аномалий развития.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, селективная недостаточность IgA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SELECTIVE IGA DEFICIENCY IN YOUNG CHILDRENSlabkaja E.V.¹, Sazonenkova L.V.², Andreenkova J.S.¹, Meshkova R.J.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Smolensk Clinical Hospital N1, Regional Center of allergology and immunology, Russia, 214000, Smolensk, Frunze St., 40

Summary: Early diagnosis of primary immune deficiency is of great significance. We have examined 859 children with a high incidence of various illnesses. Their serum immunoglobulin level was assessed with ELISA method. In 46 children aged up to 4 years the diagnosis of IgA selective deficiency was verified. Depending on a dominant clinical type, 3 groups of children were identified: atopic syndrome – 13 children, infective syndrome – 13 children, mixed clinical type – 20 children. We studied the following clinical data and medical history: age at first manifestation of immunodeficiency, family and obstetric anamnesis, features of infectious and allergic reactions. The first clinical symptoms in children with atopy were registered at their earlier age. Family history was had atopy in 25-30% children of all groups, even in the lack of allergic manifestations. Family anamnesis weighed down by non-atopic pathology was detected in 2 times more often and more severe in the mixed variant. Histories of obstetric and gynecological malfunctions were identified with equal frequency in all groups of children. In the clinical picture with infectious and mixed clinical form ENT-organs infections dominated, with mixed clinical types – allergic rhinitis took the 2-nd rank, with an atopic form – acute urticaria. Malformations and

development abnormalities are diagnosed in every third child with infectious and mixed variants of immunodeficiency. The study confirmed lack pathognomonic symptoms of this pathology. It also demonstrated importance of atopy, along with an infectious syndrome, particularly in the form of ENT-organs infections and more frequent incidences of malformations and development abnormalities.

Key words: primary immunodeficiency, selective IgA deficiency

Введение

В основе первичных иммунодефицитов (ПИД) лежат генетически обусловленные нарушения одного или нескольких механизмов иммунной защиты. Эти нарушения приводят в первую очередь к повышению частоты и тяжести инфекционных заболеваний, а так же к развитию иммунной дисрегуляции, проявляющейся в виде аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний, а также значительно повышают риск онкопатологии.

Длительное время имели место представления о низкой распространенности данных заболеваний. Однако, сегодня известно, что ПИД встречаются гораздо чаще, чем мы ранее представляли. В настоящее время в мире различными формами ПИД страдают предположительно около 6 млн. человек [4]. При этом большинство случаев остаются не диагностированными. Распространенность же в популяции некоторых более легких форм ПИД, к которым относится селективная недостаточность IgA, может достигать 1 случай на 250-500 человек [11].

Длительное время ПИД протекают под маской частых инфекций, преимущественно с поражением ЛОР-органов и бронхолегочной системы (рецидивирующие гнойные отиты, гаймориты, пневмонии и т.д.) с затяжным течением, плохо поддающиеся стандартным схемам терапии. При несвоевременной постановке диагноза значительно повышается риск осложнений и формирования хронических очагов инфекции [2, 3].

Ранее мы сообщали о регистре первичных иммунодефицитов Смоленской области, в который входили 12 пациентов с верифицированными синдромами ПИД [7]. В настоящее время в клиническую практику Смоленского областного центра иммуноаллергологии внедрено скрининговое обследование практически всех пациентов стационара на содержание сывороточных иммуноглобулинов. Всего с января 2013 г. по май 2015 г. включительно обследовано 859 детей, выявлено 79 случаев селективной недостаточности IgA (выявляемость по данным центра составила 1:11 всех обследованных детей).

Учитывая наибольшую распространенность и значимость своевременной диагностики селективной недостаточности IgA в первые годы жизни, целью настоящей работы явилось изучение клинических особенностей этой формы ПИД у детей младшего возраста.

Методика

В исследование включено 46 детей в возрасте до 4-х лет. Данный возрастной интервал выбран с учетом различий диагностических лабораторных критериев верификации селективной недостаточности IgA у детей до и после 4-х лет жизни. У детей до 4-летнего возраста диагноз селективной недостаточности IgA выставляется при стойком снижении уровня этого иммуноглобулина в сыворотке крови менее 0,05 г/л, а у детей старше 4-х лет – менее 0,07 г/л при нормальных показателях концентрации сывороточных IgG и IgM [10].

Дети, включенные в исследование, в соответствии с основными клиническими вариантами течения селективной недостаточности [2] были разделены на 3 группы: I группа – атопический синдром (13 детей); II группа – инфекционный синдром (13 детей); III группа – смешанный клинический вариант, т.е. сочетание атопического и инфекционного синдромов (20 детей).

У пациентов, включенных в исследование, оценивали основные клинико-анамнестические данные (возраст на момент исследования и возраст начала манифестации ПИД, отягощенность семейного анамнеза, доминирующий клинический синдром). Определение сывороточных иммуноглобулинов проводили методом ИФА с использованием тест-систем Vector Best (Новосибирск). Статистическую обработку полученных данных проводили с определением критерия t-Стьюдента. Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы детей, включенных в исследование, не имели достоверных различий по возрасту. В исследовании были включены 25 мальчиков и 21 девочка. У детей младшего возраста первыми проявлениями аллергии является атопический дерматит, которым согласно данным официальной статистики России болеют чаще мальчики [1]. В нашем исследовании при атопическом варианте селективной недостаточности IgA (I группа) преобладали девочки, при инфекционном синдроме (II группа) – мальчики, а при смешанном клиническом варианте (III группа) лица мужского и женского пола распределились поровну.

Несмотря на отсутствие достоверных различий первые клинические признаки селективной недостаточности IgA у детей I и III групп, т.е. при наличии признаков атопии, регистрировались в более раннем возрасте, чем у детей с изолированным инфекционным синдромом. Однако у всех детей с изолированным атопическим синдромом (I группа) манифестация отмечена после первого года жизни. Этот факт отличается от общеизвестных представлений об «атопическом марше» и о старте аллергической патологии у большинства детей на 1-м году жизни [1, 5, 8]. Для реализации аллергической гиперчувствительности необходима гиперпродукция IgE, которая у детей с исследуемой формой врожденной гуморальной иммунной недостаточности вероятно достигает порогового значения в более позднем возрасте.

Таблица 1. Анамнестические особенности селективной недостаточности IgA у детей в возрасте до 4 лет

Критерии анализа	I группа (n=13)	II группа (n=13)	III группа (n=20)	
Возраст (мес.)	20,40±2,84	22,69±3,42	29,05±1,80	
Возраст начала клинической манифестации (мес.)	15,75±1,59	17,08±2,25	15,45±1,75	
Количество детей с манифестацией после 1 года жизни (%)	100,00	76,90	80,00	
Распределение по полу (%)	мужской	38,5	76,9	50
	женский	61,5	23,1	50
Отягощенная по атопии наследственность (%)	30,77	23,08	25,00	
Отягощенная по неатопической патологии наследственность (%)	7,7	7,7	15,0	
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (%)	7,7	7,7	5,0	

По данным литературы при атопических заболеваниях (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и т.д.) генетическая предрасположенность выявляется у 60-80 % детей [1]. В I группе детей, включенных в исследование, отягощенный по атопии семейный анамнез отмечен у каждого третьего пациента, при этом по материнской линии в 75% случаев, по отцовской – 25%. Во II и III группах атопическая наследственность имела место у каждого четвертого ребенка; во II группе в 100% случаев – по материнской, а в III группе у 60% – по материнской и у 40% – по отцовской линии соответственно. То есть у большинства детей с отягощенным по атопии семейным анамнезом генетическая предрасположенность прослеживается по материнской линии. Кроме того, обращает внимание наличие таковой при селективной недостаточности IgA даже при отсутствии аллергических заболеваний у самих детей (II группа). В целом же у детей, включенных в исследование, атопический семейный анамнез выявлялся реже, чем по данным литературы у детей с классическими атопическими заболеваниями.

Отягощенная по неатопической патологии наследственность у детей III группы, т.е. при смешанном клиническом варианте, выявлялась в 2 раза чаще и в более тяжелых формах. В I группе в одном случае имел место хронический бронхит у отца, во II – клиника иммунной недостаточности в виде часто рецидивирующих инфекций носоглотки у брата, а в III – у родственников двоих детей онкологические заболевания и у тети одного ребенка ранняя смертность детей от врожденных пороков развития.

Неблагополучный акушерско-гинекологический анамнез отмечен одинаково часто во всех исследуемых группах: в I группе у матери одного ребенка ОРВИ в первом триместре

беременности, во II и III группах по одному случаю у матерей замершая предыдущая беременность.

ПИД в своей основе имеют молекулярно-генетические дефекты и, как следствие, клиника многих синдромов включает пороки и аномалии развития [1, 2]. Однако по данным литературы при селективной недостаточности IgA эта особенность не прослеживается. В нашем исследовании пороки и аномалии развития имели место у пациентов II и III групп, т.е. при наличии в клинической картине инфекционного синдрома. Так у 3 детей II группы диагностированы врожденные пороки сердца (ООО у 2 детей, ОАП у 1 ребенка) и МААС у одного ребенка, а в III группе зарегистрировано по 1 случаю косолапости, дисплазии тазобедренных суставов, врожденных ателектазов легких и 3 случая МААС. Кроме того, у 1 ребенка III группы выявлены множественные кальцинаты селезенки неясной этиологии при отсутствии токсоплазмоза, цитомегаловирусной или другой внутриутробной инфекции. В целом аномалии и пороки развития (без учета случая кальцинатов селезенки) диагностированы у каждого пятого ребенка (21,7%), включенного в исследование.

Основная черта всех ПИД – неадекватная восприимчивость к инфекциям. Большинство клинических проявлений этих заболеваний сопряжено с частыми, тяжело протекающими инфекциями, прежде всего бронхолегочной системы и ЛОР-органов (острые и хронические бронхиты, пневмонии, отиты, синуситы и т.д.). Характерны инфекционные поражения кожи и слизистых [1, 3].

Таблица 2. Клинические особенности селективной недостаточности IgA у детей в возрасте до 4 лет

Клинические проявления	I группа (n=13)	II группа (n=13)	III группа (n=20)
Пороки и аномалии развития (%)	0	30,7	30,0
Инфекции органов дыхания	ЛОР-органов (%)	0	84,6
	бронхиты, пневмонии (%)	0	23,1
Инфекции желудочно-кишечного тракта (%)	0	30,8	20,0
Инфекции мочевыводящих путей (%)	0	7,7	0
Микозы (%)	0	30,8	5,0
Бактериальные инфекции кожи (%)	7,7	7,7	15,0
Герпетические инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 6 типа) (%)	7,7	7,7	30,0
Атопический дерматит (%)	23,1	0	20,0
Острая крапивница (%)	46,2	0	25,0
Респираторная аллергия	Аллергический ринит (%)	23,1	0
	Бронхиальная астма (%)	7,7	0
Лекарственная аллергия (%)	7,7	23,1	15,0
Хроническая спонтанная крапивница (%)	0	7,7	10,0

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наличии у большинства детей II и III групп рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Инфекции нижних дыхательных путей в виде бронхитов и пневмоний выявлены в 2 раза чаще при смешанном клиническом варианте течения (III группа) селективной недостаточности IgA. Более того, у 2 детей этой группы диагностированы повторные пневмонии, т.е. имело место более манифестное течение ПИД.

Инфекции желудочно-кишечного тракта (энтероколиты, упорный дисбактериоз) имели место у каждого третьего ребенка II группы и у каждого пятого – III группы. Инфекция мочевыводящих путей диагностирована лишь у 1 ребенка II группы. То есть, инфекции органов брюшной полости преобладали при инфекционном клиническом варианте селективной недостаточности IgA.

Одним из признаков ПИД является персистирующая молочница или грибковые поражения кожи в возрасте старше 1 года [2]. В нашем исследовании повышенная восприимчивость к дрожжеподобным грибам выявлена у каждого третьего ребенка II группы: микоз гладкой кожи у 2 детей, кандидоз кишечника у 1 ребенка и 1 случай фарингомикоза. В III группе у 1 ребенка диагностирован микоз гладкой кожи и волосистой части головы. При атопическом варианте

селективной недостаточности IgA (I группа) манифестных форм поражения дрожжеподобными грибами не выявлено.

Во всех исследуемых группах диагностированы бактериальные инфекции кожи: по 1 случаю в I и II группах и 3 случая в III группе. Т.е. указанные клинические проявления у детей со смешанным клиническим вариантом течения встречались в 2 раза чаще.

Герпетическая инфекция диагностирована у детей всех групп: по 1 случаю сочетанного носительства ВЭБ, ЦМВ и ВПГ 6 типа в I и II группах, и значительно чаще в III группе, где выявлено 3 случая носительства указанных вирусов и у 3 детей диагностирована хроническая герпетическая инфекция в активной фазе.

Распределение детей по группам уже свидетельствует о том, что аллергия у детей младшего возраста с селективной недостаточностью IgA встречается так же часто, как и рецидивирующие инфекции. У детей с этой формой ПИД, включенных в исследование, аллергопатология чаще всего протекала в форме респираторной аллергии, а именно в виде аллергического ринита (почти у каждого 4 ребенка I группы и более чем у половины детей III группы). Респираторная аллергия является «вторым шагом» атопии и, как правило, появляется в возрасте от 1 до 3 лет, а диагностируется в более позднем возрасте, после 2-3 лет [5, 8, 9]. С учетом того, что возраст детей, включенных в исследование, составлял 1,5-2,5 года, можно констатировать более раннее развитие у них аллергического воспаления верхних дыхательных путей.

Атопический дерматит присутствовал в клинике изучаемого ПИД одинаково часто как при изолированном атопическом, так и при смешанном клиническом варианте, а именно – у каждого 5 ребенка. Интересно, что у половины детей I и у четверти детей III группы зарегистрированы эпизоды острой крапивницы, причинами которой в большинстве случаев была пищевая аллергия. Более того, при атопическом варианте острая крапивница присутствовала в клинике в 2 раза чаще, чем атопический дерматит. Т.е. пищевая аллергия при селективной недостаточности IgA является характерной и достаточно распространенной патологией.

Известно, что дети младшего возраста редко страдают аллергической гиперчувствительностью к лекарственным средствам. Лекарственная аллергия чаще возникает у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет [1]. Вопреки этому в нашем исследовании аллергическая гиперчувствительность к фармакологическим препаратам встречалась в целом у каждого шестого ребенка (15,2%) и имела место у детей всех групп. В I группе у одного ребенка диагностирована лекарственная аллергия в виде крапивницы на цефалоспорины, во II группе – у 3 детей острая крапивница на флемоксин, сумамед и хофитол, а так же у 1 ребенка васкулит на сумамед, в III группе отмечены 3 случая острой крапивницы на β -лактамы антибиотики. Как видно из данных, представленных в таблице 2, лекарственная аллергия более характерна для детей с рецидивирующим инфекционным синдромом (II и III группы) и реализуется чаще всего по отношению к β -лактамам антибиотикам, возможно в силу частой потребности в использовании этих препаратов.

Кроме того, обращает внимание указание на эпизоды хронической спонтанной крапивницы у 1 ребенка II и 2 детей III группы. Указанные состояния не являются проявлением истинной IgE-опосредованной аллергии, т.к. не имеют в основе иммунного генеза, развиваются вторично по отношению к основному синдрому и не характерны для детей младшего возраста [6]. С учетом снижения противомикробной защиты у детей с селективной недостаточностью IgA следует в первую очередь выявлять сопутствующие инвазии и хронические очаги инфекции (паразитарные, вирусные, бактериальные).

Возможно, в силу раннего возраста пациентов с селективной недостаточностью IgA мы не выявили случаев онкологических и аутоиммунных заболеваний. Тем не менее, этот факт не отменяет повышенного риска развития указанной патологии и соответствующей настороженности при дальнейшем диспансерном наблюдении.

Выводы

1. Селективная недостаточность IgA у детей младшего возраста не имеет патогномоничных симптомов и одинаково часто протекает «под маской» как рецидивирующих инфекций, так и аллергических заболеваний.
2. В нашем исследовании у большинства детей клиническая манифестация атопии зарегистрирована после 1 года жизни.
3. У детей с изучаемой формой ПИД отягощенный по атопии семейный анамнез выявляется реже, чем при атопических заболеваниях, но при всех клинических вариантах течения.

4. Отягощенные по неатопическим заболеваниям наследственность и акушерско-гинекологический анамнез более характерны для детей со смешанным клиническим вариантом течения селективной недостаточности IgA.
5. У детей с инфекционным синдромом в клинике селективной недостаточности IgA часто диагностируются пороки и аномалии развития.
6. У детей раннего возраста с селективной недостаточностью IgA в клинической картине преобладали как инфекционные, так и аллергические заболевания ЛОР-органов. На втором месте – инфекции желудочно-кишечного тракта, микозы кожи и слизистых, персистирующие герпетические инфекции. Характерно более частое развитие аллергического ринита при сочетанном клиническом варианте селективной недостаточности IgA.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я.. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А., Ковальчук Л.В. Первичные иммунодефициты: молекулярно-генетические механизмы и принципы диагностики. Методическое пособие. – М.: РГМУ, 2008. – 35 с.
4. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты – не редкая болезнь, а трудный диагноз // РАЖ. – 2013. – №1. – С. 58-61.
5. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. Распространенные аллергические заболевания детей раннего возраста: особенности проявлений, применение антигистаминных препаратов, профилактическая вакцинация // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. – 2012. – №3. – С. 61-65.
6. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек». Рекомендации для практических врачей / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН проф. И.С. Гущина, проф. Н.И. Ильиной. – М.: «Фармарус Принт Медиа», 2007. – 128 с.
7. Слабкая Е.В., Аксенова С.А., Барсукова В.В., Мешкова Р.Я. Создание регистра первичных иммунодефицитов Смоленской области // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. – 2012. – Т.31, №4. – С. 25-28.
8. Файзуллина Р.М. Ханова А.К. Клинико-анамнестические факторы торпидного течения атопического дерматита у детей // Поликлиника. – 2014. – №3. – С. 94-95.
9. Biagini J.M., LeMasters G.K., Ryan P.H. et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – V.17, N4. – P. 278-284.
10. Leman Y. Selective IgA Deficiency // *Clin. Immunol.* – 2010. – T.1, N3. – P.10-16.
11. Marodi L., Notarangelo L.D. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – V.7. – P.851-861.

Информация об авторах

Слабкая Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slabkaja@yandex.ru

Сазоненкова Лидия Владимировна – врач аллерголог-иммунолог областного центра аллергологии и иммунологии ОГБУЗ КБ №1 г. Смоленска. E-mail: lidia.sazonenkova@yandex.ru

Андреевская Юлия Сергеевна – студентка 4 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulyok67@gmail.com

Мешкова Раиса Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: meshkova49@mail.ru

УДК 615.45:616-006

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Черношвец Е.Н.¹, Кисилёва А.Н.¹, Гуло С.Л.², Семкина Е.Н.¹⁻², Соловьев В.И.¹⁻², Лопашин П.М.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19

Резюме: В статье приведен анализ статистических данных злокачественных новообразований у населения Смоленской области за период 2010-2014 гг., который показал, что число заболеваний по показателям общей заболеваемости и первичной заболеваемости, а так же показатель смертности увеличиваются с каждым годом. В 2014 г. в Российской Федерации (РФ) (сводные данные представлены с Крымским ФО) впервые в жизни выявлено 566,97 тыс. случаев злокачественных новообразований, это на 8,8% больше, чем в 2010 г. За этот же год, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в России было зарегистрировано 2,102 млн. смертей. Смоленская область в течение многих лет входит в число территорий РФ с высокими показателями онкологической заболеваемости. Численность онкологических больных в Смоленской области возросла на 2,49 тыс. человек в 2014 г. по сравнению с 2010 г. и составила 22,017 тыс. больных ЗНО. Показатель общей заболеваемости на 100 тыс. населения с 2010 г. увеличился до 2274,7 в 2014 г., что составляет 11%. Показатель первичной заболеваемости на 100 тыс. населения от ЗНО за этот же период увеличился с 338,7 до 400,7, что составило более 15%. Показатель смертности от злокачественных новообразований на 100 тыс. населения с 161,6 в 2010 г. увеличился до 192,8 в 2014 г., что составляет 16%.

Для снижения этих показателей необходимо проводить профилактические мероприятия по выявлению предрасположенности к заболеваниям, а так же использовать методы диагностики для выявления заболевания на ранних стадиях.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкологические больные, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, смертность

MORBIDITY AND MORTALITY RATES IN MALIGNANT NEWGROWTHS IN THE SMOLENSK REGION Chernoshvec E.N.¹, Kisiljova A.N.¹, Gulo S.A.², Semkina E.N.¹⁻², Solovjev V.I.¹⁻², Lopashinov P.M.¹

¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk Regional Clinical Oncology Dispensary, Russia, 214000, Smolensk, Marshal Zhukov St., 19

Summary: Statistics involving population of the Smolensk region suffering from malignant new growths in 2010-2014 shows progressive increase in morbidity and mortality rates. In 2014 in Russia (summary data are presented with involvement of the Crimean FD) there were 566 970 primarily revealed cases of malignant tumors that is 8.8% higher than in 2010. According to the World Health Organization (WHO) totally 2 102 000 deaths because of malignances were registered in Russia in 2014. The Smolensk region for the many years is a region with high cancer morbidity. The number of cancer patients in the Smolensk region has increased by 2 490 people in 2014 compared to 2010 and with total number 22 017 patients with various malignant growths. Morbidity index (per 100 thousand) was 2274.7 in 2014. In 2010 it increased up to 2274.7 (11 %.) The index of the primary cancer morbidity (per 100 thousand) during the same period increased from 338.7 to 400.7 (15%). Cancer death rate (per 100 thousand) from 161.6 in 2010 increased up to 192.8 in 2014, representing 16% population. Prevention as well as early diagnostics is of prime significance to improve the situation.

Key words: malignant growths, oncological patients, primary incidence, general incidence, mortality

Введение

На сегодняшний день, нет ни одной страны в мире, в которой бы не регистрировалось какое-либо онкологическое заболевание [6]. Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смерти во всем мире. По оценкам специалистов, глобальная смертность от рака к 2030 г. возрастет с 7,9 млн. в 2007 г. до 11,5 млн. случаев смерти, а число новых случаев

заболевания раком увеличится с 11,3 млн. случаев до 15,5 млн. случаев [2].

В 2014 г. в Российской Федерации (РФ) (сводные данные представлены с Крымским ФО) впервые в жизни выявлено 566,97 тыс. случаев злокачественных новообразований, это на 8,8% больше, чем в 2010 г. [3,5]. За этот же год, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в России было зарегистрировано 2,102 млн. смертей. Из них, 325,6 тыс. случаев от рака, что составляет 15,5%. Из общего количества смертей: 176,9 тыс. случаев смерти от рака у мужчин (8,4%) и 148,7 тыс. случаев смерти от рака у женщин (7%) [1]. Высокие показатели смертности от ЗНО являются одной из негативных тенденций в динамике состояния здоровья населения РФ [4]. Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2014 г. составил 2 257,2 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2004 г. (1 625,7) на 38,8% [5]. Максимальные значения данного показателя отмечены в Севастополе (3414,0), Курской (3086,1), Калужской (2779,7), Московской (2718,9), Орловской (2716,4) областях; минимальные в республиках Дагестан (739,1), Тыва (753,8), Ингушетия (871,9), Чечня (1080,5), Чукотском автономном округе (1134,8). В Смоленской области этот показатель в 2014 г. составил 2266,2 на 100 тыс. населения [5].

Смоленская область в течение многих лет входит в число территорий РФ с высокими показателями онкологической заболеваемости. Общая численность населения Смоленской области увеличилась с 965,986 тыс. человек в 2010 г. до 967,896 тыс. человек в 2014 г., т.е. почти на 2 тыс. человек.

Целью исследования явилось изучение контингента больных злокачественными новообразованиями Смоленской области за 2010-2014 гг.

Методика

Для проведения исследования использовали данные, предоставленные ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», за 2010-2014 гг. Показатели общей заболеваемости, первичной заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Смоленской области были проанализированы за пять лет. Контингент больных был разделен на три возрастные группы: взрослые (18 лет и старше), подростки (15-17 лет) и дети (0-14 лет) и разделен по количеству.

Провели сравнительный анализ количества больных, взятых на учет в отчетном году, с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО; число умерших в отчетном году от ЗНО (из числа учтенных); число больных, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более, в 2010 г. и 2014 г., с учетом локализации опухоли.

Результаты исследования и их обсуждение

Численность онкологических больных в Смоленской области возросла на 2,49 тыс. человек в 2014 г. по сравнению с 2010 г. и составила 22,017 тыс. больных ЗНО. Показатель общей заболеваемости на 100 тыс. населения с 2021,4 в 2010 г. увеличился до 2274,7 в 2014 г., что составляет 11%. Показатель первичной заболеваемости на 100 тыс. населения от ЗНО за этот же период увеличился с 338,7 до 400,7, что составило более 15%. Показатель смертности от злокачественных новообразований на 100 тыс. населения с 161,6 в 2010 г. увеличился до 192,8 в 2014 г., что составляет 16%.

В табл. 1 представлены сведения о контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоящем на учете онкологического учреждения за 2010 и 2014 гг. в Смоленской области. За 5 лет, количество больных, с впервые установленным диагнозом ЗНО, увеличилось на 609 больных, и к 2014 г. составило 3,881 тыс. человек.

С учетом локализации опухоли, на 1 месте в 2010 г. были пациенты с раком молочной железы – 404 человека (12,3%); а в 2014 г. – пациенты с новообразованиями кожи (исключая меланому) – 550 человек (14,2%).

На 2 месте в 2010 г. были пациенты с новообразованиями кожи (исключая меланому) – 359 человек (11%); а в 2014 г. – пациенты с раком молочной железы – 479 человек (12,3%).

На 3 месте в 2010 г. были пациенты с раком легкого, трахеи, бронхов, т. е. систем органов дыхания – 321 человек (9,8%), так же как и в 2014 г. – 329 человек (8,5%).

Таблица 1. Сведения о контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете онкологического учреждения в 2010 и в 2014 гг. в Смоленской области

Локализация опухоли	Взято на учет в отчетном году больных с впервые установленным диагнозом ЗНО		Число умерших в отчетном году от ЗНО (из числа учтенных)		Число больных, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более	
	2010 г.	2014 г.	2010 г.	2014 г.	2010 г.	2014 г.
губы (C00)	39	16	8	3	248	201
полости рта и глотки (C01-14, C462)	112	103	87	84	172	132
Пищевода (C15)	49	48	33	48	14	14
желудка (C16)	317	302	258	241	687	585
ободочной кишки (C18)	181	208	82	128	506	575
прямой кишки (C19-21)	148	171	86	87	422	446
печени (C22)	—	30	—	21	—	6
поджелудочной железы (C25)	—	77	—	73	—	24
гортани (C32)	47	72	31	46	142	117
легкого, трахеи, бронхов (C33,34)	321	329	236	273	239	195
костей и мягких тканей (C40, C41, 461,3,7-9, C 47, C49)	52	41	16	24	172	191
меланома кожи (C43)	49	92	25	30	321	350
др. ЗНО кожи (C44, C460)	359	550	17	16	1097	754
молочной железы (C50)	404	479	148	182	2168	2443
шейки матки (C53)	134	130	40	63	922	960
тела матки (C54)	159	198	43	44	888	1150
яичника (C56)	109	114	61	71	340	385
предстательной железы (C61)	121	177	48	67	77	131
почки (C64)	—	170	—	69	—	459
мочевого пузыря (C67)	65	80	34	38	159	175
щитовидной железы (C73)	26	28	11	6	285	309
лимфомы (C81-90)	90	104	33	40	405	451
лейкемии (C91-C95)	52	74	35	43	220	232
прочие	438	288	229	175	860	508
ВСЕГО	3272	3881	1561	1872	10344	10793

За 5-летний период, начиная с 2010 г., снизилось количество больных, с впервые установленным диагнозом ЗНО, с такими локализациями опухолей, как рак губы на 23 человека (59%), рак костей и мягких тканей на 11 человек (21%), рак полости рта и глотки на 9 человек (8%). Но, к сожалению, увеличилось количество больных, с впервые установленным диагнозом ЗНО, с такими локализациями опухолей, как меланома кожи на 43 человека (88%), рак гортани на 25

человек (53%), рак предстательной железы на 56 человек (46%), лейкемия на 22 человека (42%), тела матки на 39 человек (25%).

Но и есть повышения у этого показателя: на 275 человек (12,7%) увеличилось число больных, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более с раком молочной железы, на 262 человека (29,5%) с раком тела матки, на 69 человек (13,6%) с раком ободочной кишки, на 54 человека (70,1%).

Этот показатель зависит от многих факторов, таких как, например, улучшение качества жизни населения в России, рост обращений пациентов в специализированные учреждения для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Таблица 2. Количество больных со злокачественными новообразованиями в Смоленской области, находящихся под диспансерным наблюдением за период 2010-2014 гг.

Возрастная группа	Зарегистрировано всего заболеваний, чел.				
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Взрослые (18 лет и старше)	19 527	20 164	20 929	21 079	22 017
Подростки (15-17 лет)	25	28	30	19	23
Дети (0-14 лет)	81	86	88	106	108
Всего	19 633	20 278	21 047	21 204	22 148

Как видно из табл. 2, количество больных со злокачественными новообразованиями, находящимися под диспансерным наблюдением увеличивается с каждым годом, и за период с 2010 по 2014 гг. показатель возрос на 2,515 тыс. человек (11,4%). За заданный промежуток времени количество больных по возрастной группе 18 лет и старше, увеличился на 2,49 тыс. больных (11,3%). Максимальный прирост отмечен у возрастной группы дети (0-14 лет) – на 27 человек (25%). По тому же показателю процент заболеваемости у подростков (15-17 лет) снизился на 2 человека (8,7%).

Таким образом, в целом количество больных ЗНО в Смоленской области возрастает. Показатель распространенности ЗНО в Смоленской области (2266,2 на 100 тыс. нас.) выше, чем в массиве населения России в 2014 г. (2 257,2 на 100 тыс. нас.). Показатель общей заболеваемости увеличился на 11,4%, показатель первичной заболеваемости увеличился более чем на 15%. Показатель смертности от ЗНО на 100 тыс. населения возрос на 16%. Для снижения этого показателя необходимо проводить профилактические мероприятия по выявлению предрасположенности к заболеваниям, а так же использовать методы диагностики для выявления заболевания на ранних стадиях.

Выводы

1. Число случаев злокачественных новообразований в России увеличивается с каждым годом, и за период с 2010 по 2014 гг. увеличилось на 8,8%. В 2014 г. в Российской Федерации 325 600 смертей (15,5%) случались от рака. Из них, 176,9 тыс. случаев смерти от рака у мужчин и 148,7 тыс. случаев смерти от рака у женщин.
2. В Смоленской области показатель распространенности злокачественных новообразований в 2014 г. составил 2266,2 на 100 тыс. населения. Общая численность населения за 5 лет увеличилась почти на 2 тысячи человек. За этот же промежуток времени численность онкологических больных возросла на 2,49 тыс. человек и составила в 2014 г. 22,017 тыс. человек. Показатель общей заболеваемости увеличился на 11,4%, показатель первичной

заболеваемости увеличился более чем на 15%. Показатель смертности от ЗНО на 100 тыс. населения возрос на 16%.

3. За 5 лет, количество больных, с впервые установленным диагнозом ЗНО, увеличилось на 609 больных, и к 2014 г. составило 3881 человек. С учетом локализации опухоли, на 1 месте в 2010 г. были пациенты с раком молочной железы – 404 человека (12,3%); а в 2014 г. – пациенты с новообразованиями кожи (исключая меланому) – 550 человек (14,2%). Количество больных, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более, к 2014 г. увеличилось на 449 человек и составляет 10,793 тыс.
4. Количество больных со злокачественными новообразованиями в Смоленской области, находящимися под диспансерным наблюдением за период с 2010 по 2014 гг. увеличилось на 11,4%. Из этого числа, количество взрослого населения увеличилось на 11,3%, количество детей (0-14 лет) увеличилось на 25%, количество подростков (15-17 лет) снизилось на 8,7%.

Литература

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Профили рака в странах, Российская Федерация, 2014 г. Available at: http://www.who.int/cancer/country-profiles/rus_ru.pdf
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Рак. Информационный бюллетень № 297. Февраль 2015 г. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.
4. Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.И. и др. Основные итоги четырехлетнего опыта реализации мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению России // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2014. – №4. – С. 45-48.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – М.: Издательство «Шико», 2011. – 424 с.

Информация об авторах

Черношвец Екатерина Николаевна – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

Кисилева Анастасия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.kisilyova@mail.ru

Гуло Сергей Львович – кандидат медицинских наук, главный врач ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: 89051605777@mail.ru

Семкина Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: semkina-onk@list.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

Лопатинов Петр Михайлович – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

УДК 615.45:616-006

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Черношвец Е.Н.¹, Кисилёва А.Н.¹, Гуло С.Л.², Семкина Е.Н.^{1,2}, Соловьев В.И.^{1,2}, Лопашин П.М.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19

Резюме: В статье приведен анализ статистических данных злокачественных новообразований молочной железы у женщин Смоленской области за период 2010-2014 гг. На рак молочной железы приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин. Злокачественная опухоль молочной железы ежедневно диагностируется в России у 102 женщин. На конец отчетного 2014 г. контингент больных составил 3 291 035, т.е. 2,25% населения страны. В России в 2014 г. основной объем контингента больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (18,2%), тела матки (7,1%) и ободочной кишки (5,7%). Наибольший удельный вес среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,7%). В 2014 г. в России доля больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО несколько выше (88,8%), чем в 2013 г. (87,7%).

ВОЗ воздействует проведению борьбы против рака молочной железы в контексте национальных программ по борьбе против рака, объединенных с программами по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними. В Смоленской области выполняется План Министерства Здравоохранения Российской Федерации до 2018 года, в котором отмечено снижение смертности от ЗНО с 199,2 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 192,8 на 100 тыс. населения в 2018 г. Для достижения этого показателя продолжительности жизни, помимо снижения уровня потребления алкоголя, табака и формирования здорового образа жизни, необходимо обеспечения населения прохождения диспансеризации бесплатно 1 раз в 3 года.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, рак молочной железы, заболеваемость, смертность

BREAST CANCER IN THE SMOLENSK REGION

Chernoshvec E.N.¹, Kisiljova A.N.¹, Gulo S.A.², Semkina E.N.^{1,2}, Solovjev V.I.^{1,2}, Lopashinov P.M.¹

¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk Regional Clinical Oncology Dispensary, Russia, 214000, Smolensk, Marshal Zhukov St., 19

Summary: The article presents data on breast cancer in women of the Smolensk region in 2010-2014. Breast cancer accounts for 16% of all cancers in women. In Russia breast cancers is diagnosed in 102 women every day. By the end 2014 in Russia there were 3,291,035 breast cancer patients, which is 2.25% population. In 2014, malignant tumors of the breast were diagnosed in 18.2%, uterine body (7.1%) and colon (5.7%) female population. Breast (20.7%) demonstrated the highest rate in patients followed up for 5 years or more. The proportion of patients with morphologically confirmed diagnosis of breast cancer was 88.8% in 2014, compared to 2013 (87.7%).

The WHO significantly contributes the fight against breast cancer with various national programs combined with programs for non-communicable disease prevention and control. The Ministry of Health of the Russian Federation has developed some regulations to be implemented by 2018. In accordance with the regulations, cancer mortality rate is planned to be decreased from 199.2 per 100 000 population in 2013 to 192.8 in 2018. To achieve this goal it is necessary to reduce consumption of alcohol, tobacco smoking and promote healthy lifestyle. Regular free check-ups each three years are also of great significance.

Key words: malignant growths, breast cancer, incidence, mortality

Введение

Рак молочной железы является самым распространенным заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин [1]. Злокачественная опухоль молочной железы ежедневно диагностируется в России у 102 женщин [4]. На конец отчетного 2014 г. контингент больных составил 3 291 035 (2013 г. – 3 098 855), т.е. 2,25% населения страны [2].

Основной объем контингента больных в России в 2014 г. формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочной железы (18,2%), тела матки (7,1%), ободочной кишки (5,7%), лимфатической и кроветворной ткани (5,6%), шейки матки (5,3%), предстательной железы (5,2%), прямой кишки (4,4%), щитовидной железы (4,3%), почки (4,3%), желудка (4,2%) и трахеи, бронхов, легкого (4,0%) (суммарно 68,3%). Больные с опухолями кожи без меланомы составляют 12,0%. Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, наибольший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,7%). В 2014 г. в России доля больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО несколько выше (88,8%), чем в 2013 г. (87,7%) [2].

ВОЗ воздействует проведению борьбы против рака молочной железы в контексте национальных программ по борьбе против рака, объединенных с программами по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними [1]. В Смоленской области выполняется План Министерства здравоохранения Российской Федерации до 2018 года, в котором отмечено снижение смертности от ЗНО с 199,2 на 100 000 населения в 2013 г. до 192,8 на 100 000 населения в 2018 г.. Для достижения этого показателя продолжительности жизни, помимо снижения уровня потребления алкоголя, табака и формирования здорового образа жизни, необходимо обеспечения населения прохождением диспансеризации бесплатно 1 раз в три года [5].

Целью исследования явилось изучение контингента больных злокачественными новообразованиями молочной железы в Смоленской области за 2010-2014 гг.

Методика

Для проведения исследования использовали данные, предоставленные ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» за 2010-2014 гг. Оценивалась динамика заболеваемости и смертности пациентов с раком молочной железы за период 2010-2014 гг. в Смоленской области. Сравнили количество больных раком молочной железы, в зависимости от стадии заболевания и морфологического подтверждения в Смоленской области за тот же период времени.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты анализа данных областного онкологического клинического диспансера, в Смоленской области в 2014 г., по сравнению с 2010 г., численность больных со злокачественными новообразованиями возросла на 2 490 человек и составила 22 017 больных.

Из таблицы 1 видно, что за 2010-2014 гг. число больных, взятых на учет за отчетный год с впервые установленным диагнозом РМЖ в Смоленской области, увеличилось на 75 человек. Данный показатель говорит, что проводится большая работа специалистов по профилактике и выявлению РМЖ на территории Смоленской области, что помогает распознать заболевание на ранних стадиях.

Число умерших от РМЖ за 5-летний период увеличилось на 34 человека. Из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году, умерло от ЗНО молочной железы до 1 года с момента установления диагноза в 2014 г. на 9 человек больше, чем в 2010 г.

Число больных РМЖ, состоящих на учете на конец отчетного года, возросло на 585 человек. Так же и увеличилось число пациентов, состоящих на учете с момента установления диагноза РМЖ 5 лет и более, на 275 человек, что показывает, что повышается качество жизни онкологический больных.

Таблица 1. Сведения о контингенте больных раком молочной железы, состоящими на учёте онкологического учреждения в Смоленской области за период 2010-2014 гг.

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Взято на учет в отчетном году с впервые установленным диагнозом РМЖ	404	400	469	470	479
Число умерших в отчетном году от РМЖ	148	164	157	161	182
Из числа больных, впервые взятых на учёт в предыдущем году, умерло от ЗНО молочной железы до 1 года с момента установления диагноза	29	27	21	32	38
Число больных РМЖ, состоящих на учёте на конец отчетного года	3634	3778	3989	4070	4219
Число больных РМЖ, состоящих на учёте с момента установления диагноза 5 лет и более	2168	2265	2368	2358	2443

В таблице 2 представлены сведения о морфологическом подтверждении и стадийности злокачественных новообразований молочной железы в Смоленской области. За период с 2011 по 2014 гг. количество выявленных ЗНО молочной железы (без выявленных посмертно) увеличилось на 70 случаев (на 16,4%). В 2014 г. диагноз ЗНО молочной железы был подтвержден морфологически 444 раза, что на 13,8% больше, чем в 2010 г.

За последние 5 лет увеличились I-II стадия визуальных локализаций ЗНО молочной железы с 262 случаев в 2010 г. до 328 случаев в 2014 г. (на 25,2%); III стадия – на 12 случаев (на 11,1 %); IV стадия – на 14 случаев (на 45,2%).

Таблица 2. Сведения о морфологическом подтверждении и стадийности злокачественных новообразований молочной железы в Смоленской области, выявленных за период 2010-2014 гг.

	Выявлено в отчётном году ЗНО молочной железы (без выявленных посмертно)	из числа ЗНО молочной железы				
		диагноз подтвержден морфологически	имели стадию			
			I	II	III	IV
2010 г.	-	390	262		108	31
2011 г.	426	420	56	202	127	38
2012 г.	488	478	90	216	134	44
2013 г.	488	427	108	200	120	52
2014 г.	496	444	102	226	120	45

В настоящее время, при поддержке фонда Комен, ВОЗ проводит 5 – летнее исследование экономической эффективности мероприятий в отношении РМЖ в 10 странах со средним и низким уровнем дохода. В результате выполнения этого проекта будут получены данные, необходимые для разработки надлежащих стратегий в отношении РМЖ в менее развитых странах [1].

Несмотря на инновационные технологии для лечения рака молочной железы, раннюю диагностику и профилактику заболевания, показатель заболеваемости вырос на 50% за 20 лет [3]. Группа ученых выяснила, что 21% всех случаев смерти от РМЖ (исключая репродуктивные факторы) в мире, вызван излишним весом, употреблением алкоголя и недостаточной физической активностью [1]. Программы маммографического скрининга, давно существующие в западных странах, позволили добиться снижения смертности от РМЖ почти на 30% за счет выявления и своевременного лечения его ранних стадий [4].

Заключение

Таким образом, Смоленская область входит в число территорий РФ с высокими показателями онкологической заболеваемости. Численность онкологических больных в Смоленской области возросла на 2 490 человек в 2014 г. по сравнению с 2010 г. и составила 22 017 больных ЗНО. Среди них, заболеваемость раком молочной железы занимает одну из лидирующих позиций. За период с 2010 по 2014 гг. количество выявленных злокачественных новообразований молочной железы увеличилось на 16,4%. Количество больных, взятых на учет за отчетный год с впервые установленным диагнозом РМЖ в Смоленской области, увеличилось на 75 человек. Смертность от РМЖ за 5-летний период увеличилось на 34 человека. Для уменьшения заболеваемости и смертности от РМЖ, необходимо проводить работу, направленную на раннюю диагностику злокачественных опухолей. Наиболее эффективным, чувствительным и специфичным из всех существующих методов, является маммография.

Литература

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Рак молочной железы: профилактика и борьба. <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.
3. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства бейодам (пертузумаб+транструзумаб [набор]) в лечении метастатического рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.3.– №2. – С. 32-35.
4. Петерсон С., Малыгин С. Рак молочной железы. Эпидемиология и вторичная профилактика // Медицинская газета. – 2006. – №69.
5. План Министерства Здравоохранения Российской Федерации на 2013-2018 гг.

Информация об авторах

Черношвец Екатерина Николаевна – очный аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

Кисилева Анастасия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: a.kisilyova@mail.ru

Гуло Сергей Львович – кандидат медицинских наук, главный врач ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: 89051605777@mail.ru

Семкина Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: semkina-onk@list.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

Лопатинов Петр Михайлович – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ГБОУ ВПО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: 89051605777@mail.ru

УДК 616.61:616.12-009.72-003.2

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА У БОЛЬНОГО ИБС И ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Литвинова И.А., Куриленко Т.С., Литвинов А.В.

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

Резюме: Под плевральным выпотом понимают скопление жидкости в плевральной полости в результате воспалительных процессов или нарушения соотношения коллоидно-осмотического давления плазмы крови и гидростатического давления в капиллярах. В ряде случаев дифференциальная диагностика таких состояний представляет собой значительные трудности.

В статье описан клинический случай правостороннего рецидивирующего плеврального выпота, возникшего у больного ишемической болезнью сердца после аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирований на фоне хронической ишемии почек атеросклеротического генеза. В период кардиохирургического вмешательства креатинин сыворотки крови составлял 220 мкмоль/л, уровень мочевины – 11,6 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 29 мл/мин, отмечалась следовая протеинурия. За время наблюдения больного в течение 11 мес. после кардиохирургического вмешательства рецидивирующий выпот в правой плевральной полости сохранялся и не имел тенденции к обратному развитию, что потребовало удаления около 70 л плевральной жидкости.

После проведения стентирования почечных артерий пациент отметил улучшение общего состояния, снижение одышки, а также нормализацию и стабилизацию артериального давления. Фракция выброса левого желудочка возросла с 36 до 64%, систолическое давление в лёгочной артерии снизилось с 42 до 28 мм рт. ст. Жидкость в плевральных полостях не выявлена. В дальнейшем больной наблюдался в течение 8 лет. За этот период жидкость в плевральной полости не накапливалась, содержание мочевины оставалось на прежнем уровне, суммарная почечная функция не изменилась. Обсуждаются возможные причины и механизмы накопления жидкости в плевральной полости у такого рода больных. В целом же интимные механизмы развития одностороннего плеврального выпота у больных с выраженным нарушением почечной гемодинамики первичного генеза остаются до сих пор неизвестными.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, маммарокоронарное шунтирование, ишемия почек, плевральный выпот, дифференциальная диагностика.

SOME ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PLEURAL EFFUSION IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND ISCHEMIC NEPHROPATHY (CLINICAL OBSERVATION)

Litvinova I.A., Kurilenko T.S., Litvinov A.V.

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

Summary: Pleural effusion is usually considered to be an excess of fluid accumulated in the pleural cavity as a result of an inflammatory process or imbalance of blood colloid osmotic pressure and hydrostatic pressure in haemocapillaries. Differential diagnostics of such cases can be a challenge.

Clinical case of right-sided chronic recurrent pleural effusion in a patient with ischemic heart disease and chronic renal ischemia of atherosclerotic origin following coronary artery bypass graft surgery and mammary coronary bypass surgery is described in the article. Before cardiac surgery creatinine blood level was 220 $\mu\text{Mol/L}$, urea level – 11.6 mMol/L , glomerular filtration rate – 29 mL/min . Small quantities of proteins were detected in urine. Recurrent right-sided pleural effusion had been persisting for 11 month following surgery with no trend to involution and required evacuation of total 70 L pleural fluid. When renal-artery stenting was performed, the patient's condition improved, dyspnea became less prominent, blood pressure was normalized, left ventricular output increased from 36% to 64%, and systolic blood pressure in the pulmonary artery decreased from 42 to 28 mmHg. No fluid was revealed in pleural cavity. The patient was followed-up for 8 years. No pleural effusion was identified; urea level in blood as well as renal function being stable.

The article provides discussion on potential causes and mechanisms of liquid accumulation in the pleural cavity of such cases. At the same time internal mechanisms of one-sided pleural effusion development in patients with severe impairment of renal hemodynamics of primary origin remain unclear.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass graft surgery, mammary coronary bypass surgery, renal ischemia, pleural effusion, differential diagnostics

Введение

Под плевральным выпотом понимают, как правило, скопление жидкости в плевральной полости в результате воспалительных процессов или нарушения соотношения коллоидно-осмотического давления плазмы крови и гидростатического давления в капиллярах [1, 2]. Ниже приводится редкий случай хронической ишемии почек как причины плеврального выпота у больного ИБС смешанного генеза.

Описание клинического случая

Больной П., 1939 г. рождения. Инженер по образованию. Последние годы занимался предпринимательской деятельностью. Семейный анамнез отягощен: мать и сестра больного страдают артериальной гипертензией. Аллергических реакций на препараты не было. Курил более 40 лет по 1-2 пачки сигарет в день.

Больной более 20 лет страдал гипертонической болезнью. В 1986 и в 2003 г. перенёс первый и повторный инфаркты миокарда. Неоднократно проходил стационарное лечение по месту жительства по поводу гипертонической болезни и стенокардии напряжения III-IV ф.к. В мае 2006 г. находился в кардиологическом научном центре имени академика Бакулева с диагнозом:

Основной диагноз: ИБС (постинфарктный (1986 и 2003 гг.) кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения III функционального класса). *Фон:* Системный атеросклероз. Атеросклероз коронарных артерий. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3. *Осложнения:* Стеноз на 95% левой общей и внутренней сонных артерий. Хроническая цереброваскулярная недостаточность II степени. Хроническая ишемия правой нижней конечности III степени.

Больному поэтапно были проведены каротидная эндартерэктомия из левых общей и внутренней сонных артерий (10.05.2006 г.), аортокоронарное (АКШ) и маммарокоронарное (МКШ) шунтирование правой коронарной артерии и аутовенозное шунтирование от аорты передней межжелудочковой, диагональной и огибающей ветвей левой коронарной артерии (23.05.2006 г.). Исходно уровень креатинина сыворотки крови составлял 240 мкмоль/л, а в раннем послеоперационном периоде – 400 мкмоль/л.

На фоне проведенного оперативного вмешательства у больного стала накапливаться жидкость в правой плевральной полости, по поводу чего 2 раза в неделю проводились плевральные пункции с аспирацией по 400-500 мл жидкости. После выписки из стационара в июне 2006 г. проявления сердечной недостаточности уменьшились. Однако у пациента продолжал сохраняться рецидивирующий правосторонний гидроторакс, по поводу которого проводились 2 раза в неделю плевральные пункции с аспирацией до 1,5 л жидкости. Количество плевральной жидкости имело тенденцию к увеличению.

Через 8 мес. в январе 2007 г. была предпринята безуспешная попытка облитерации правой плевральной полости в торакальном отделении Смоленской областной клинической больницы путем наложения постоянного дренажа. Анализ плевральной жидкости от 12.01.07 г.: жидкость прозрачная, цвет светло-желтый, белок 1,65%, реакция Ривальта слабоположительная, лейкоциты 20-45 в поле зрения, преобладают лимфоциты на фоне единичных нейтрофилов, макрофаги и мезотелий в значительном количестве, неизмененные эритроциты до 10 в поле зрения. Биохимический анализ плеврального содержимого: общий белок 42 г/л, альбумин 8 г/л, сахар 6,8 ммоль/л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 203,0 мкмоль/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, триглицериды 0,18 ммоль/л, холестерин 1,1 ммоль/л, лактатдегидрогеназа 285 ЕД/л. Роста микрофлоры нет, атипичные клетки не найдены.

За время наблюдения больного в течение 11 мес. после кардиохирургического вмешательства рецидивирующий выпот в правой плевральной полости сохранялся и не имел тенденции к уменьшению, что потребовало эксфузии около 70 л жидкости. В апреле 2007 г. пациент в удовлетворительном состоянии был направлен для уточнения диагноза и выбора тактики лечения в торакальное хирургическое отделение клиники и кафедры госпитальной хирургии при Санкт-

Петербургском медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, где он находился со 02.04 по 04.05.07 г.

При поступлении в университетскую клинику общее состояние средней тяжести, тип питания – пониженный. Дыхание справа резко ослаблено до уровня V ребра. Креатинин сыворотки крови – 220 мкмоль/л, мочевины – 11,6 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 29 мл/мин, следовая протеинурия. 20.04.07г. пациенту была проведена пункция правой плевральной полости: цвет жидкости соломенно-желтый, содержание глюкозы 5,5 ммоль/л, белка – 17,87 г/л, эритроцитов – 35-45-50 в поле зрения, лейкоцитов – 0-1-2 в поле зрения.

На рентгенограмме органов грудной клетки выявлено усиление сосудистого рисунка на фоне повышения прозрачности легочных полей. В правой плевральной полости определяется жидкость с верхней косой границей на уровне верхнего края V ребра.

Суточное мониторирование артериального давления: среднее днем 147/79, ночью – 132/74 мм рт. ст., максимальное – 177/95 (зарегистрировано в дневное время суток). На Эхо КГ выявлены зоны акинезии как признаки перенесенных инфарктов миокарда (1986, 2003 гг.) со снижением сократительной способности миокарда, увеличение левых камер сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка по 2 типу, фракция выброса левого желудочка – 36%. Расчетное систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст. (в норме до 30 мм рт. ст.), что соответствует легочной гипертензии I степени.

При ультразвуковом исследовании почек отмечено небольшое уменьшение в размерах левой почки, умеренный правосторонний нефроптоз. При динамической сцинтиграфии – резкое нарушение транзита радиофармпрепарата через обе почки. Тест с каптоприлом дал положительный результат. При доплерографии брюшной аорты и почечных артерий в режиме цветного доплеровского картирования обнаружены выраженные атеросклеротические изменения брюшной аорты и обеих почечных артерий с гемодинамически значимыми стенозами почечных артерий. Левая почка уменьшена в размерах, имеются склеротические изменения в обеих почках с резким снижением кровотока.

Заключения аортоангиографии и селективной почечной артериографии: выраженный атеросклероз брюшной аорты; окклюзия левой почечной артерии на протяжении 1,5 см с ослаблением паренхиматозной фазы левой почки; стеноз на 85% устья правой почечной артерии с сохраненным периферическим артериальным руслом и умеренно выраженной паренхиматозной фазой; стеноз на 90% правой наружной подвздошной артерии с проходимым периферическим сосудистым руслом.

В течение 2-х недель больному проводилась терапия нитратами и большими дозами салуретиков без положительной динамики. В связи с выявленной выраженной атеросклеротической обструкцией участков сосудистого русла было принято решение о поэтапном выполнении чрескожной эндоваскулярной ангиопластики путём стентирования. 23 апреля 2007 года больному были выполнены ангиопластика и стентирование правой почечной артерии, а также реканализация левой почечной артерии. 25 апреля 2007 г. – стентирование левой почечной артерии, правых общей и наружной подвздошных артерий.

После проведенного стентирования почечных артерий пациент сразу отметил улучшение общего состояния, снижение одышки, а также нормализацию и стабилизацию артериального давления. Систолическое давление в легочной артерии снизилось с 42 до 28 мм рт. ст. Аускультативно и по результатам контрольной рентгенографии органов грудной клетки жидкость в плевральных полостях не выявлена. В общем анализе крови отмечался небольшой лимфоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов до 35 мм/ч. Биохимический анализ крови: увеличение креатинина до 209 мкмоль/л и мочевины до 14,4 ммоль/л, мочевой кислоты до 463,0 мкмоль/л, калия до 6,0 ммоль/л, снижено содержание железа сыворотки до 6,5 мкмоль/л и умеренная гиперфибриногенемия (6,14 г/л). При этом клиренс креатинина увеличился с 24,38 до 42,61 мл/мин. Общий анализ мочи в норме.

В раннем послеоперационном периоде по данным УЗИ почек заметно снизилась эхогенность паренхимы обеих почек. Контрольное дуплексное сканирование почечных артерий в режиме цветного доплеровского картирования показало, что почечные артерии хорошо проходимы на всем протяжении с ламинарным кровотоком и пиковой систолической скоростью кровотока до 1,0 м/сек. Показатели внутрпочечного кровотока удовлетворительные с обеих сторон (справа до 0,6 м/сек, слева – 0,5 м/с), как и кровотоки в наружной и общей подвздошных артериях (около 1,0 м/сек).

Через год после выписки из стационара в биохимическом анализе крови содержание мочевины осталось на прежнем уровне, мочевой кислоты снизилось до 415 мкмоль/л, содержание калия и

железа нормализовалось. Жидкость в плевральных полостях также отсутствовала. Фракция выброса левого желудочка возросла с 36 до 64%, систолическое давление в лёгочной артерии снизилось с 42 до 28 мм рт. ст. Суммарная почечная функция не изменилась (скорость клубочковой фильтрации 29 мл/мин.).

После проведенного стентирования почечных артерий пациент наблюдался на протяжении почти 8 лет. За это время жидкость в плевральных полостях отсутствовала. В течение этого времени больной перенес повторный (третий) инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с нарушением функции речи и правых конечностей. Общее состояние больного расценивалось как стабильно тяжелое. Больной проходил курс кардиотропной и восстановительной терапии у кардиолога и невролога. На момент написания статьи стало известно, что больной скончался 20.02.2015 г., находясь дома. Аутопсия не проводилась.

Обсуждение клинического случая

На ранних этапах наблюдения за больным (около 10 лет назад) заподозрить и выявить указанную патологию почек, которая постепенно развивалась на фоне атеросклеротического поражения почечных сосудов, было практически невозможно. Тем более трудно было установить связь её развития с появлением рецидивирующего правостороннего гидроторакса, который клинически дебютировал после оперативных вмешательств кардиологического характера. Вполне вероятно, что важную роль в появлении гидроторакса сыграла предоперационная подготовка, проведение наркоза и сам характер оперативного вмешательства на сердце, осложнившие состояние общей и субклинически нарушенной к этому времени региональной почечной гемодинамики [1]. Факт восстановления кровотока в почечных артериях с одновременным прекращением накопления жидкости в правой плевральной полости даёт основание высказать предположение о том, что именно наличие ишемии почек явилось решающим фактором в развитии данной патологии у больного с комбинированной патологией сердечно-сосудистой системы на фоне выраженного мультифокального атеросклероза. Подтверждает это предположение отсутствие должного эффекта от длительно проводимой ранее адекватной кардиотропной и дегидратационной терапии по поводу ИБС со значительным снижением фракции выброса левого желудочка и лёгочной гипертензией, тенденция к нарастанию объёма гидроторакса.

Наличие двухстороннего и реже одностороннего гидроторакса как проявления осложнения хронической болезни почек общеизвестно [2]. В литературе имеются клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что после проведения АКШ и МКШ в раннем послеоперационном периоде может появляться плевральный выпот, который легко поддается соответствующей терапии, что подтверждает его кардиологическую природу. Сложнее выглядит вопрос с коморбидной патологией. Согласно литературным источникам, известно о том, что диастолическая дисфункция левого желудочка развивается быстрее и интенсивнее у больных с ишемией почек, чем у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [6]. При улучшении коронарной перфузии, как это ни парадоксально, данная дисфункция может усугубляться. Объяснения этому состоянию до сих пор не найдено. Кроме того, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в результате нарушения кровоснабжения почек вызвало стойкую артериальную гипертензию, которая в некоторой степени могла способствовать появлению плеврального выпота [5]. В последние годы активно обсуждаются вопросы о проявлениях т.н. кардиоренального синдрома, введенного в клинический обиход Европейской ассоциацией нефрологов в 2011 г. Согласно классификации Ronco С., представленной на согласительной конференции в Венеции в 2008 г., среди основных пяти типов кардиоренального синдрома выделяют хроническую болезнь почек с развитием сердечной недостаточности и комбинированную кардиомегалию с почечной дисфункцией при хронических заболеваниях [4]. В нашем случае эти обстоятельства также имели место в формировании клинической картины заболевания. Нефротический синдром, как причина плеврального выпота, нами также рассматривался, но был исключен в связи с односторонним выпотом и отсутствием гипопропротеинемии у пациента [3]. В некоторых случаях к появлению жидкости в плевральной полости может привести и обструкция мочевыводящих путей [3], данных за наличие которой у нашего пациента не было. В целом же интимные механизмы развития одностороннего плеврального выпота у больных с выраженным нарушением почечной гемодинамики первичного генеза до сих пор остаются неизвестными.

Вывод

При наличии у больного одностороннего транссудативного плеврального выпота в сочетании с ИБС и стойкой артериальной гипертензией на фоне выраженного мультифокального атеросклеротического процесса, особенно после операций АКШ и МКШ, необходимо исключить атеросклеротический стеноз почечной артерии, как причину плеврального выпота и обсудить возможность проведения реваскуляризации почечных сосудов, что может привести к положительному результату.

Литература

1. Лайт Р.У. Болезни плевры / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 376 с.
2. Нефрология / Под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Т.2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 411-425.
4. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart J. – 2010. – N31. – P. 703-711
5. Teunissen K.E., Postma C.T., van Jaarsveld B.C. et al. Endothelin and active renin levels in essential hypertension and hypertension with renal artery stenosis before and after percutaneous transluminal renal angioplasty // J. Hypertens. – 1997. – N 15. – P. 1791-1796.
6. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N. Engl. // J. Med. – 2004. – N350. – P. 1953-1959.

Информация об авторах

Литвинова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Куриленко Тамара Сергеевна – врач-ординатор кафедры терапии, ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fairy-tale05@yandex.ru

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

УДК 616.853-009.24

ОСОБЕННОСТИ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ© Касаминская Е.С.¹, Маслова Н.Н.¹, Пугач Л.И.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Брянский государственный технический университет, Россия, 241035, Брянск, бульвар 50 лет Октября, 7

Резюме: Изучали особенности внимания и памяти у детей, страдающих эпилепсией по сравнению с детьми, страдающими вегетативной дисфункцией и здоровыми детьми. При этом все дети с эпилепсией имели нормальный интеллект и ремиссию приступов не менее 3 месяцев. Для оценки когнитивных свойств применяли методики заучивания 10 слов Лурии и таблицы Шульте. Средние показатели внимания и памяти в обоих тестах достоверно не отличались между всеми сравниваемыми группами, хотя были ниже у детей с эпилепсией. Так же и психологическая устойчивость, при отсутствии достоверных статистических различий между группами, была хуже у детей с эпилепсией. Детей с нормальным объемом памяти в группе эпилепсии оказалось достоверно меньше, чем среди здоровых детей. Эпилепсия даже в стадии ремиссии сохраняет негативное влияние на процессы запоминания, что все же не исключает наличия нормальных и даже высоких показателей у отдельных детей с этим заболеванием. Внимание при стойкой ремиссии эпилепсии страдает в меньшей степени, чем память.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, внимание, память

FEATURES OF ATTENTION AND MEMORY IN CHILDREN WITH EPILEPSYKasaminskaya E.S.¹, Maslova N.N.¹, Pugach L.I.²¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Bryansk State Technical University, Russia, 241035, Bryansk, Av. 50 years of October, 7

Summary: Attention and memory were investigated in children with epilepsy and compared with those with vegetative disorders as well as healthy children. All children with epilepsy had normal level of intellect and remission of seizures for more than 3 months. To assess cognitive features, tests of 10 words by Luria and Shulte's tables were performed. Average indexes of memory and attention did not have any significant differences in both tests between all groups investigated, though some indices were lower in children with epilepsy. Similarly, psychological stability was worse in children with epilepsy despite absence of significant statistical differences between the groups. The number of children with normal memory volume in epilepsy group was significantly less than among healthy children. Epilepsy even being in remission keeps a persistent negative influence on the processes of memory, that does not exclude the presence of normal or even high results in individual children with this disease. In persistent remission of epilepsy attention suffers to a lesser extent compared to memory.

Key words: epilepsy, children, memory, attention

Введение

В многочисленных исследованиях за последние 25 лет было показано, что у детей с эпилепсией имеются более выраженные трудности школьного обучения, чем у их здоровых сверстников или детей с другой хронической патологией [1, 3, 5, 12, 17]. По одним данным у 30 – 50% пациентов с эпилепсией наблюдаются нейропсихиатрические проблемы [9, 16], среди которых наиболее распространенными являются когнитивные и поведенческие нарушения. По мнению других авторов, практически при любой форме эпилепсии, можно обнаружить когнитивный дефицит и/или поведенческие нарушения у пациента, причем характер и степень этого дефицита может варьироваться в широких пределах от пациента к пациенту и между приступами у одного и того же пациента [4, 7, 9, 13].

Единообразия в классификации нарушений в высшей психической сфере нет, однако выделяют когнитивные нарушения, эпилептические психозы, изменения эмоционально-аффективной природы, так называемые непсихотические психические расстройства, депрессии, биполярные и обсессивно – компульсивные расстройства, тревожные и панические состояния, эпилептические энцефалопатии [6, 9]. По мнению А.М. Kanner (2008), наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с эпилепсией являются нарушение внимания и такие психиатрические проявления, как расстройства настроения, тревожные расстройства и психотические заболевания.

По времени возникновения различают расстройства пери- и интериктальные. Иктальные могут проявляться в виде амнезии, брадипсихии или галлюцинаций. Интериктальные представляют результат сложного взаимодействия биологических и социальных факторов [8]. По данным ряда публикаций структура интеллекта у больных эпилепсией характеризуется нарушением восприятия, снижением концентрации внимания, объема кратковременной и оперативной памяти, моторной активности, зрительно-моторной координации, конструктивного и эвристического мышления, скорости образования навыков и др. [1, 3, 11, 12, 15, 17].

T. Deonna и E. Roulet-Perez (2005) выделили 5 основных моментов, которые могут быть причиной когнитивных и поведенческих проблем у детей с эпилепсией: 1) патология головного мозга (развивающаяся или приобретенная); 2) эпилептогенное повреждение; 3) основное заболевание – эпилепсия (как основа электрофизиологической дисфункции); 4) лекарственные препараты; 5) психо-социальные факторы [3, 15].

Наиболее часто в когнитивной сфере при эпилепсии страдают память, речь, внимание и мышление [6, 11]. Особенно актуален этот вопрос в детском возрасте, т.к. заболевание влияет на процессы развития ребенка и созревание головного мозга [11, 15].

Степень когнитивного дефицита прямо коррелирует с длительностью заболевания и частотой приступов и обратно коррелирует с возрастом дебюта заболевания [2, 9]. Наиболее выраженный когнитивный дефицит имеют дети с органическим поражением головного мозга и сопутствующей неврологической и генетической патологией. Тем не менее, даже у детей с доброкачественной Роландической эпилепсией при нормальном интеллекте, не имеющих органического поражения ЦНС, в большей степени выявляются нейродинамические нарушения, такие как повышенная утомляемость, снижение работоспособности, замедление темпа и подвижности психических процессов, снижение мотивации на познавательную деятельность, неустойчивое произвольное внимание, ухудшение восприятия, внимания, памяти, психомоторной деятельности [1].

В данной работе проведено исследование сфер внимания и памяти у детей с контролируемой эпилепсией и сохранным интеллектом.

Методика

На базе неврологического отделения Брянской городской больницы №2 проведен анализ когнитивных функций, таких, как состояние памяти, активность внимания, а так же утомляемость, эффективность работы, степень вработываемости и устойчивости внимания, у детей с эпилепсией. В обследование включены дети в возрасте от 10 до 17 лет, средний возраст составил 14,2 ($\pm 2,8$) года.

Основную группу составили 20 пациентов с эпилепсией (10 мальчиков и 10 девочек), имевшие стаж заболевания от полугода до 5 лет и находящиеся в стойкой или частичной медикаментозной ремиссии. Дети не имели грубой очаговой симптоматики в неврологическом статусе и учились в общеобразовательных школах. Из них 12 пациентов с криптогенной эпилепсией, 5 с симптоматической и 3 с идиопатической. В терапии 10 человек получали вальпроаты, 8 – препараты карбамазепина и одна пациентка – комбинированную терапию топираматом и суксилепом. Исключались из исследования дети с выраженными интеллектуальными нарушениями в степени умственной отсталости, эпилептическими энцефалопатиями, неконтролируемыми приступами.

Вторую группу составили 20 детей (8 мальчиков и 12 девочек) того же возраста с вегетативной дисфункцией (ВД), также посещавшие общеобразовательные учебные заведения.

Третья группа – 20 детей (10 мальчиков и 10 девочек) того же возраста без неврологической патологии. Здоровые дети проходили тестирование у психолога в одной из общеобразовательных школ города

В психологическом тестировании применялись 2 методики – таблицы Шульте и тест 10 слов Лурии. Суть методики Шульте заключается в том, что испытуемому поочередно представляются 5 таблиц с цифрами от 1 до 25, расположенными в случайном порядке. Испытуемый должен показать и назвать все цифры в последовательности от 1 до 25. При этом регистрируется время, затраченное на каждую таблицу. Время выполнения задания по специальной таблице, с учетом возраста испытуемого, переводилось в шкальную оценку в баллах от 1 до 5. Чем меньше время выполнения задания, тем выше балльная оценка и соответственно – объем внимания. По результатам всех таблиц строится «кривая истощаемости (утомляемости)», отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

Также оценивались следующие показатели (по А.Ю. Козыревой): эффективность работы (ЭР), степень вработываемости (ВР) и психическая устойчивость (ПУ). ЭР рассчитывается как среднее арифметическое баллов по каждой таблице. При ЭР 3 и выше внимание расценивалось как достаточное, при ЭР ниже 3 – недостаточное. Степень вработываемости (ВР) вычисляется по формуле: $ВР = Т1/ЭР$, где Т1 – результат по первой таблице. Результат меньше 1,0 – показатель хорошей вработываемости, соответственно, чем выше 1,0 данный показатель, тем больше испытуемому требуется подготовка к основной работе.

Психическая устойчивость вычисляется по формуле: $ПУ = Т4/ЭР$, где Т4 – результат по четвертой таблице. Показатель результата меньше 1,0 говорит о хорошей психической устойчивости (выносливости), соответственно, чем выше данный показатель, тем хуже психическая устойчивость испытуемого к выполнению заданий [8].

В методике Лурии испытуемому зачитывали ряд из 10 простых слов. По окончанию зачитывания спрашивались запомненные слова и фиксировались в протоколе. После фиксации данных в протоколе опыт повторяется без инструкций. Материал предъявлялся 4 раза подряд, пятый раз пациент опрашивался через 10 минут, после чего слова повторялись вновь. Шестой опрос проводился через час.

Анализ результатов проводился в программе Microsoft Excel XP с применением критериев Стьюдента и Мана-Уитни для сравнения выборок. При статистической оценке данных ориентировались на уровень значений $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка внимания проводилась по таблицам Шульте. Методика позволяет определить общий уровень внимания, а также скорость его переключения, устойчивость и истощаемость. Внимание детей, набравших 3-5 баллов, расценивалось как достаточное, 1-2 балла – недостаточное. По характеру графика определялись устойчивость или неустойчивость и истощаемость внимания.

При сравнении средних значений ЭР, отражающего общий уровень внимания, значимых различий на уровне $p < 0,05$ в трех группах не установлено. При этом средний уровень внимания (в баллах) в группе эпилепсии все же был ниже, чем в двух остальных, и так как значение его было меньше 3, внимание в среднем расценивалось как недостаточное. При сравнении индивидуальных показателей внимания было достаточным лишь у 6 человек (30%) с эпилепсией, против 12 (60%) с ВД и столько же здоровых детей. Таким образом, общий объем внимания у детей с эпилепсией был снижен вдвое чаще, чем у детей с ВД и здоровых, что впрочем, при статистическом анализе не отличалось достоверно на уровне $p < 0,05$. Максимально высокий индекс ЭР у детей с эпилепсией достигал 4,2, у здоровых – 4,6 баллов, а у одного мальчика с ВД даже 5 баллов.

Индексы психологической устойчивости в среднем так же не имели достоверных различий. Но в основной группе показатель ПУ был выше, чем в двух остальных, к тому же, выше единицы, что говорит о снижении психологической устойчивости при эпилепсии.

Индекс вработываемости был приблизительно одинаковым во всех группах, и значение его было выше единицы, что говорит о необходимости длительной подготовки к выполнению задания у всех детей. Интересно, что самым высоким индекс был у здоровых детей, то есть им требовалось больше всего времени на подготовку к заданию.

Таблица 1. Средние показатели по результатам теста Шульте

Показатель / группа испытуемых	ЭР, баллы	ВР, баллы	ПУ, баллы	Устойчивость, кол-во человек (%)	Истощаемость, кол-во человек (%)
Эпилепсия	2,28	1,02	1,02	13 (65%)	4 (20%)
ВД	3,12	1,01	0,85	10 (50%)	7 (35%)
здоровые	3,25	1,04	0,93	7 (35%)	4 (20%)

Примечание: * – на уровне значимости $p < 0,05$ строки между собой не отличаются

При анализе графиков устойчивости и истощаемости внимания в группе эпилепсии было выявлено больше всего детей (65%) с устойчивым вниманием. Возможно, это связано с низким исходным уровнем внимания. Истощаемость внимания наиболее часто выявлялась у детей с ВД, тогда как среди больных эпилепсией и здоровых детей истощаемость внимания была одинаковой. Все различия не были статистически достоверны на уровне значимости $p < 0,05$

Методика заучивания десяти слов Лурии позволяет исследовать процессы памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение. Методика используется для оценки состояния памяти, произвольного внимания, истощаемости больных нервно-психическими заболеваниями, в том числе эпилепсией.

В норме к третьему повторению испытуемый с нормальной памятью должен воспроизводить правильно до 9 или 10 слов. Число слов, воспроизведенных час спустя, свидетельствует о долговременной памяти.

Количество слов, воспроизводимых при каждой попытке, у здоровых детей и детей с ВД в среднем было несколько выше, чем при эпилепсии, хотя при сравнении с помощью критерия Мана-Уитни различия оказались не достоверны на уровне $p < 0,05$. Это касается как кратковременной, так и долговременной памяти.

В индивидуальном рассмотрении к пятой попытке 8 и более слов смогли воспроизвести все здоровые дети, 9 человек (45%) с ВД и лишь 4 человека (20%) с эпилепсией. Таким образом, общий объем памяти у всех здоровых детей соответствовал норме (1,0, ДИ: 0,9-1,0, $p > 0,05$), что достоверно отличается от частоты нормальных результатов у детей с ВД (0,45, ДИ: 0,232-0,668) и эпилепсией (0,2, ДИ: 0,025-0,375).

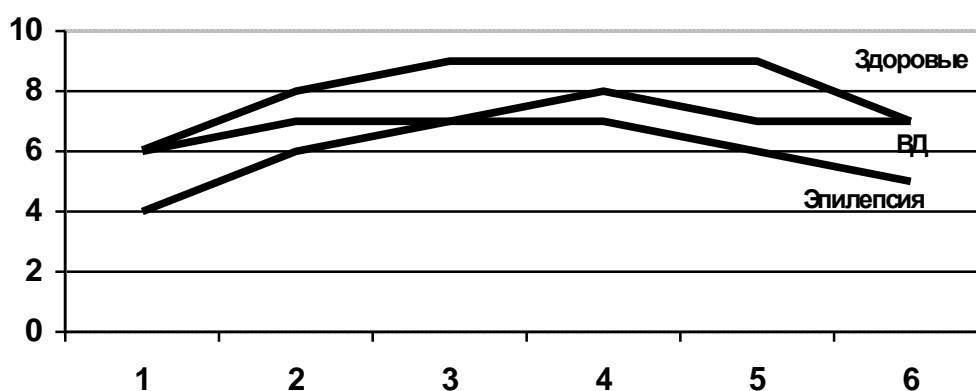


Рис. 1. Графики среднего количества слов, воспроизводимых в тесте Лурии.

Примечание: * – на уровне значимости $p < 0,05$ строки между собой не отличаются

Внимание было устойчивым у 30% детей с эпилепсией, 60% с ВД и 85% здоровых детей; истощаемым у 45% с эпилепсией, 35% с ВД и лишь у 5% здоровых детей. Таким образом, устойчивость внимания была наиболее высокой у здоровых детей и наиболее низкой у детей с эпилепсией, а истощаемость наоборот. Это отличается от соотношения тех же показателей в тесте Шульте, где внимание чаще всего было устойчивым у детей с эпилепсией, а истощаемым – у детей с ВД. Таким образом, оценить достоверность различий в степени устойчивости истощаемости внимания между всеми группами не представляется возможным, к тому же различия показателей между группами в каждом отдельном тесте не достоверны на уровне значимости $p < 0,05$.

Некоторые дети при воспроизведении предложенных слов добавляли от себя «лишние», не имевшиеся в изначальном задании. По мнению некоторых исследователей, это может трактоваться как расторможенность психики. Такие «лишние» слова присутствовали у 60% детей с эпилепсией, 50% с ВД и 30% здоровых детей. Таким образом, у детей с эпилепсией психическая расторможенность отмечалась чаще, чем в других группах, но статистически различия снова были не достоверны на уровне $p < 0,05$.

Наличие когнитивных расстройств у пациентов с эпилепсией давно обсуждается в литературе и ни у кого не вызывает удивления. Но это утверждение применительно в основном к пациентам в активной фазе заболевания. Считается, что с купированием приступов восстанавливаются и когнитивные функции. Также существуют «доброкачественные» формы заболевания, например, Роландическая эпилепсия, при которых полагается, что когнитивные процессы вовсе не страдают [11]. Тем не менее, сегодня появляются работы, показывающие негативное влияние эпилепсии на различные стороны когнитивной и эмоционально-поведенческой сферы даже при «благоприятных» формах заболевания и в период стойкой ремиссии.

В работе, посвященной изучению внимания у детей с абсансной эпилепсией, в периоде стойкой ремиссии нарушение внимания имели от 31 до 67% детей, с различием в зависимости от вида

абсансов (простые или атипичные). В том же исследовании нарушения памяти выявлялись у 67% детей с атипичными абсансами в стойкой медикаментозной ремиссии [5].

В исследовании, проведенном среди детей с наиболее доброкачественной формой эпилепсии – Роландической эпилепсией, уровень внимания был снижен в 66% случаев [1].

При обследовании детей с различными видами эпилепсии в стадии ремиссии отмечалось улучшение когнитивных функций после прекращения приступов, но ни у одного пациента не наблюдалось полного их восстановления. Относительно процессов памяти выявленные нарушения были незначительными, но, отмечалась эмоциональная вялость [4].

Полученные нами результаты с одной стороны подтверждают негативное влияние эпилепсии на когнитивные процессы, что выразилось в более низком уровне показателей внимания и памяти у детей с эпилепсией по сравнению со здоровыми. С другой стороны, при статистическом анализе, достоверным оказалось лишь различие в частоте нормального объема памяти. Показатель общего числа воспроизводимых слов в тесте Лурии соответствовал норме лишь у 20% детей с эпилепсией. Можно сказать, что негативное влияние эпилептического процесса на уровень внимания в стадии ремиссии заболевания незначительно, но больше сказывается на процессе запоминания.

Заключение

Показатели устойчивости и истощаемости внимания при выполнении задания у детей с эпилепсией достоверно не отличались от таковых у детей с ВД и здоровых. Средние показатели объема памяти и уровня внимания не отличаясь достоверно между пациентами всех групп, но всё же при эпилепсии были ниже, чем в группах сравнения.

Таким образом, с одной стороны, полученные в обоих тестах результаты как средних показателей внимания и памяти, так и частоты нормального уровня ответов, у детей с эпилепсией были ниже, чем у здоровых, и даже ниже, чем у детей с ВД. При этом статистически достоверным оказалось лишь то, что детей с нормальным объемом памяти в группе здоровых было больше, чем среди детей, страдающих ВД и эпилепсией.

Можно сказать, что заболевание эпилепсией негативно влияет на функции внимания и в большей степени – памяти, но все же не исключает наличия нормальных и даже высоких показателей у отдельных детей с эпилепсией.

Литература

1. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Когнитивные нарушения и их коррекция у детей с эпилепсией // *Практ. педиатра. Неврология*. – 2008. – №3. – С. 24-27.
2. Белоусова Е.Д., Гапонова О.В. Идиопатическая затylicная эпилепсия с ранним началом (синдром Панайотопулоса) // *Труд. пациент, педиатрия*. – 2006. – №2. – С. 27-30.
3. Воронкова К.В. Изменения высших психических функций у больных с эпилепсией // *Вестник эпилептологии*. – 2005. – №1. – С. 3-6.
4. Завалко Ю.Н., Вишневская Н.Г., Чудакова Л.Б. и др. Диагностика интеллектуально-мнестических расстройств у детей с эпилепсией // *Укр. вест. психоневрологии*. – Т.19, №4(69). – С. 74-77.
5. Зайцев Д.Е. Динамика когнитивных и эмоциональных нарушений при лечении эпилепсии у детей. Сервис публикации документов DOCME 21.05.2015. URL:<http://www.docme.ru/doc/495413/zdes>.
6. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и нейропсихиатрии // *Соц. и клин. психиатрия* – 2003. – №3. – С. 5-11.
7. Калинин В.В. Железнова Е.В., Соколова Л.В. и др. Психические расстройства при эпилепсии. Пособие для врачей. – М.: Печатный город, 2006. – 27 с.
8. Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Клиническая характеристика когнитивных расстройств у больных с эпилепсией // *Неврол., нейропсихиатр., психосоматика*. – 2013. – № 4. – С. 66-70.
9. Котова О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии // *МРЖ*. – 2011. – №30. – С. 1936-1938.
10. Методика «Таблицы Шульце». Альманах психологических тестов. – М.: КСП, 1995. – 400 с.
11. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. – М.: Медицина, 2000. – 624 с.
12. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children*. – Philadelphia – Tokyo: Wolters Kluwer, 2004. – 516 p.
13. Blumenfeld H. Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? // *Prog. Brain Res.* – 2005. – N150. – P. 271-286.

14. Datta A.N., Oser N., Bechtel N. et al. Epilepsy and Cognition in Childhood // Epileptologie – 2011. – N28. – P. 98-106.
15. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children. – MacKeith Press, 2005. – 256 p.
16. Trimble M., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. – Clarus Guildford, UK.: Press Ltd, 2002. – 199 p.
17. Wallace S.J., Farrell K. Epilepsy in children. – London: Arnold, 2004. – 497 p.

Информация об авторах

Касаминская Евгения Сергеевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr_jane@list.ru

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Пугач Леонид Израилевич – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры информатики и программного обеспечения ФГБОУ ВПО «Брянский государственный технический университет». E-mail: lip58@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

© Филиппова Ю.М.¹, Никитин Г.А.², Якунин К.А.²

¹ОГБУЗ поликлиника №3 г. Смоленска, Россия, 214019, Смоленск, Трамвайный проезд, 11

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: оценены методы, влияющие на комплаентность, качество жизни и психологический статус больных артериальной гипертензией (АГ). С этой целью использовались следующие методы: обучение в школе для больных АГ, вовлечение в занятия физическими тренировками и психологический тренинг. Исследование показало, что занятия в школе для больных АГ, вовлечение больных в физические тренировки и психологический тренинг повышают их комплаентность и одновременно улучшают их качество жизни и психологический статус. Занятия физическими тренировками больше влияют на показатели качества жизни связанные с соматическим здоровьем, а психологический тренинг больше влияет на психологический статус, что следует учитывать при их назначении. Прослеживание корреляционных связей между комплаентностью, показателями качества жизни и психологического статуса исходно и через год после лечения показало наличие только отдельных умеренных и неустойчивых, прямых или обратных корреляционных связей, что указывает на более сложные пути формирования комплаентности больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комплаентность больных, качество жизни, психологический статус, корреляционные связи

POTENTIALS TO IMPROVE COMPLIANCE, QUALITY OF LIFE AND PSYCHOLOGICAL STATUS OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITHIN A LOCAL OUTPATIENT DISTRICT

Philippova U.M.¹, Nikitin G.A.², Yakunin K.A.²

¹City Polyclinic №3, Russia, 214019, Smolensk, Tramvayny Av., 11

²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The study was primarily focused on methods affecting patients' compliance, quality of life and psychological status of arterial hypertension patients. A series of methods was used: attendance of special arterial hypertension schools, physical exercises as well as psychological trainings. The study results clearly demonstrate that special trainings organized at the Arterial Hypertension School, involvement of patients into certain physical trainings and exercises as well as psychological trainings provide an opportunity to improve patients' compliance, quality of their life and psychological status. Physical exercises can have a greater impact on indices of quality of life associated with somatic pathologies; whereas psychological trainings can influence patients' psychological status. The obtained data should be taken into consideration when the activities are recommended to patients. Investigation of correlation between patients' compliance, quality of life and psychological status revealed on examination of patients and in one year following the course of treatment demonstrated that the correlation is rather slight and unstable and witnesses more complicated ways to form arterial hypertension patients' compliance.

Key words: arterial hypertension, patients' compliance, quality of life, psychological status, correlation

Введение

Современное лечение АГ основывается на необходимости стойкого снижения АД до целевого уровня, что предупреждает осложнения и уменьшает сердечно-сосудистую смертность. Однако низкая приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций является причиной отсутствия достижения целевого уровня АД у 50-70% пациентов [4, 5].

Цель исследования – оценить использование методов, влияющих на комплаентность больных АГ, а также на качество их жизни и психологический статус и определить их роль в формировании комплаентности.

Методика

На участке врача общей практики исследовано 143 больных АГ из них женщин было 76, мужчин – 67, в возрасте 30-70 лет. У 105 (73,42%) больных была 2-я стадия, у 38 (26,57%) – 3-я стадия АГ. Первая степень артериальной гипертензии была у 42 (29,37%), вторая – у 70 (48,95%), третья – у 31 (21,67%) пациентов. У всех больных степень АД была достигнута на фоне ранее принимаемых гипотензивных препаратов. Средний риск осложнений был у 47 (32,86%), высокий – у 58 (40,55%), очень высокий – у 38 (26,57%) больных. Из медикаментозной терапии 45 (31,46%) больным были назначены ингибитор АПФ + антагонист кальциевых каналов (экватор), 53 (37,06%) – блокатор рецепторов к ангиотензину + диуретик (лозап плюс), 45 (31,46%) – бета-адреноблокатор + диуретик (лодоз). Больные были разделены на 4 группы, рандомизированные по полу, возрасту, по стадии и степени АГ, по степени риска осложнений и по характеру получаемого медикаментозного лечения.

40 человек (1-я группа) обучались в школе для больных АГ. 35 человек (2-я группа) были вовлечены в занятия физическими нагрузками (дозированная ходьба). У 38 человек (3-я группа), использовались психологические методы: прогрессивная мышечная релаксация (метод Джекобсона) [3, 6], произвольное самовнушение (метод Куэ) [3], техника создающих визуализаций – Гавэйн [2]. Помимо релаксирующего эффекта они должны были способствовать и выработке «доминанты» здоровья, когда больной чаще фиксирует своё внимание на нем, и здоровье начинает занимать более высокое место в перечне главных жизненных ценностей. Контрольную (4-ю) группу составили 30 человек. Они получали только лекарственные препараты.

Комплаентность у всех больных оценивали по методу С.В. Давыдова [1], качество жизни по «краткому медицинский опроснику» – SF-36 и специализированному отечественному опроснику, разработанному акад. П.И. Сидоровым (2006). Для определения психологического статуса использовался опросник СМОЛ (или Мини-мулт), для оценки уровня тревожности – шкала самооценки Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, депрессии – анкета CES-D.

При обработке полученного материала использовались методы вариационной статистики. При нормальном законе распределения (которому подчинялись показатели холестерина, АД) данные выражались в следующем виде: средняя арифметическая (M) \pm ошибка средней арифметической (m). Для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения вычислялась медиана (Me) и интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (Iq ; uq), и (или) указывалось абсолютное и относительное (%) число больных, имеющих тот или иной признак. Для определения статистической значимости различий величин при нормальном распределении применялся критерий t -Стьюдента, при ненормальном распределении использовались непараметрические критерии в таблице 1 – Манна-Уитни (при сравнении между группами) и Вилкоксона (внутри группы), в таблице 2 – χ^2 , а при ожидаемых частотах менее 5 – точный критерий Фишера. При расчете и изучении корреляционных взаимосвязей проводили ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали исследования, во всех 3-х группах, в которых использовались выше описанные методы, через год все показатели комплаентности достоверно повысились или имели отчетливую тенденцию к повышению. По сравнению с контрольной группой в группе больных, посетивших школу больных АГ достоверно повысился уровень медико-социальной адаптированности ($p < 0,05$), медико-социальной информированности ($p < 0,001$), удовлетворенности назначенной терапией ($p < 0,01$). В группе, занимавшейся физическими тренировками, при сравнении с контрольной группой достоверно возрос уровень комплаентности лишь по медико-социальной адаптированности ($p < 0,05$). В 3-й группе через год при сравнении с контрольной группой достоверно отличался уровень комплаентности по финансово-экономической готовности ($p < 0,05$) и медико-социальной адаптированности ($p < 0,05$). Столь невысокое увеличение количества показателей комплаентности по сравнению с контрольной группой позволяет заключить о положительном, но умеренном влиянии используемых методов на комплаентность больных артериальной гипертензией.

Динамика качества жизни, определяемая по SF-36 предусматривает ответы на следующие вопросы: сравнительная оценка качества жизни по сравнению с прошлым годом, физическая активность, роль физического состояния, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная активность, роль эмоциональных факторов, психическое здоровье.

Изучение качества жизни показало, что у пациентов, занимавшихся в школе для больных АГ, 8 показателей из 9 достоверно улучшились, 1 показатель имел тенденцию к улучшению, но в сравнении с контрольной группой достоверно улучшилась субъективная оценка своего состояния по сравнению с прошлым годом ($p < 0,01$), показатель социальной активности ($p < 0,05$). У пациентов, занимавшихся физическими тренировками достоверно улучшились 6 показателей, 3 имели тенденцию к росту. В сравнении с контрольной группой достоверно улучшилась субъективная оценка своего состояния по сравнению с прошлым годом ($p < 0,05$), физическая активность ($p < 0,05$), роль физического состояния ($p < 0,05$) и жизнеспособность ($p < 0,01$). У пациентов, к которым был применен психологический метод, достоверно увеличились 4 показателя, 4 показателя имели тенденцию к росту. В сравнении с контрольной группой достоверно улучшились показатели роли эмоциональных факторов ($p < 0,01$) и психического здоровья ($p < 0,05$).

Изучение динамики качества жизни, определяемого по анкете академика П.И. Сидорова, показало, что в 1-й группе больных, все 3 показателя КЖ – соматическое, психическое, социальное достоверно улучшились. Во 2-й группе больных достоверно улучшились соматическое качество жизни, и отмечалась тенденция к росту психического и социального качества жизни, при этом соматическое качество жизни превысило таковое у пациентов контрольной группы. В 3-й группе больных, занимавшихся психологическим тренингом, за год достоверно улучшились психическое и социальное качество жизни, и отмечалась лишь тенденция к росту соматического качества жизни.

Динамика психологического статуса у пациентов с АГ показала, что у больных 1-й группы достоверная положительная динамика через год отмечалась по следующим показателям: ипохондрии, депрессии, истерии, психопатии, психастении, шизоидности. Однако, эти показатели уменьшились на небольшую величину, и не стали меньше, чем у больных контрольной группы. Во 2-й группе отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение по сравнению с контрольной группой показателей по шкалам истерии и психопатии, а в 3-й – по шкалам ипохондрии, психопатии, психастении, шизоидности и гипомании.

Динамика показателей тревожности характеризовалась тем, что через 1 год лишь в 3-й группе достоверно снизились показатели реактивной и личностной тревожности, как по сравнению с исходным состоянием, так и в сравнении с контрольной группой. У больных 2-й группы снизился показатель реактивной тревожности и наблюдалась лишь тенденция к снижению личностной тревожности. Также, у больных 1-й и 2-й групп наблюдалась тенденция к снижению явной депрессии, тогда как в 3-й группе этот показатель достоверно уменьшился как по сравнению с исходными данными, так и в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, у больных первых трех групп отмечалась достоверная положительная динамика в показателях психологического статуса в ходе наблюдения, а во 2-й и 3-й группах – и достоверное улучшение некоторых показателей психологического статуса по сравнению с контрольной группой. Было установлено, что занятия физическими тренировками больше влияют на показатели, связанные с физическим самочувствием, а психологические тренировки с элементами расслабления и аутотренинга – на психологический статус, что должно учитываться при их дифференцированном назначении.

Исследование корреляционных связей между комплаентностью и показателями качества жизни исходно и через 1 год после лечения констатировало наличие редких умеренных и неустойчивых (отличались до и после лечения) прямых заметных корреляционных связей. Так, выявлены прямые умеренные связи между уровнем медико-социальной адаптированности и такими показателями качества жизни, как жизнеспособность ($R=0,47$) и психическое здоровье ($R=0,46$), заметная прямая корреляционная связь между чувством удовлетворенности назначенной терапией и жизнеспособностью ($R=0,56$), умеренная прямая корреляционная связь между склонностью к медико-социальной изоляции и показателями качества жизни: жизнеспособностью ($R=0,47$), эмоциональностью ($R=0,43$), психическим здоровьем (как по анкете SF-36 ($R=0,43$), так и по анкете академика П.И. Сидорова ($R=0,44$)). Регистрировались также заметная прямая корреляционная связь между удовлетворенностью результатами лечения и жизнеспособностью ($R=0,53$), и умеренная прямая корреляционная связь между удовлетворенностью результатами лечением и психическим здоровьем ($R=0,42$) по анкете П.И. Сидорова.

При изучении корреляционных связей между показателями комплаентности и отдельными показателями психологического статуса (СМОЛ) обнаруживались умеренные обратные связи. Медико-социальная адаптированность умеренно отрицательно коррелировала с исходным показателем психастении до лечения ($-0,41$), но корреляционная связь была неустойчивой и исчезала через год после лечения.

Удовлетворенность результатами лечения умеренно отрицательно коррелировала с показателями психологического статуса, оцененными через 1 год: психоастенией (-0,43), истерией (-0,47), гипоманией (-0,40), хотя исходно между этими показателями комплаентности и психологического статуса корреляционной связи не отмечалось.

Медико-социальная информированность (-0,47) и медико-социальная коммуникабельность (-0,46) умеренно отрицательно коррелировали с исходным показателем депрессии. Чем сильнее была выражена депрессия, тем были ниже эти показатели комплаентности.

Таким образом, между комплаентностью и качеством жизни, комплаентностью и психологическим статусом обнаруживались редкие умеренные и нестойкие корреляционные связи. Указанные взаимосвязи установлены впервые и ранее никем не изучались у больных АГ. Полученные результаты говорят о сложности формирования факторов комплаентности и указывают на то, что комплаентность больного, как особенность в поведении восприятия и выполнения врачебных назначений, лишь в какой-то мере зависит от качества жизни и психологического статуса больного. В целом она формируется под влиянием многих других факторов. Чтобы знания сформировались в убеждения, реализующиеся в поведении и образе жизни больных, надо более сложные и длительные воздействия многих других факторов: образование, культура, социальная среда, микроокружение, мотивация и так далее.

Выводы

1. Привлечение больных к занятиям в школах для пациентов с АГ, вовлечение их в физические тренировки и занятия психологическим тренингом повышает их комплаентность и одновременно улучшает качество жизни и их психологический статус.
2. Занятия физическими тренировками больше влияют на показатели качества жизни связанные с соматическим здоровьем, а психологический тренинг больше влияет на психологический статус, что следует учитывать при их назначении.
3. Прослеживание корреляционных связей между комплаентностью, показателями качества жизни и психологического статуса исходно и через год после лечения показало наличие только отдельных умеренных и неустойчивых, прямых или обратных корреляционных связей, что указывает на более сложные пути формирования комплаентности больных АГ.

Литература

1. Галявич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Казанский мед. журнал. – 2001. – Т. 82, №3. – С. 198-202.
2. Ковалев С.В. Исцеление с помощью НЛП. – М: Издательство «КСП+», 2001. – 576 с.
3. Кондрошенко В.Т., Донской Д.И. Общая психотерапия. – Минск: Наука и техника, 1993. – 478 с.
4. Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // Спр. поликлин. врача. – 2007. – №6. – С. 8-11.
5. Серов В.А., Горбунов В.И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Клини. медицина. – 2007. – №3. – С. 65-68.
6. Якунин К.А., Мажар Е.Н. Деловое общение: психотехнологии в успешной коммуникации. – Смоленск: Универсум, 2011. – 232 с.

Информация об авторах

Юлия Михайловна Филиппова – врач общей практики, ОГБУЗ поликлиника №3. E-mail: uliawasno@mail.ru

Геннадий Алексеевич Никитин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail z-rigel@ Rambler.ru

Константин Александрович Якунин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: Yakaaaa@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА КОМПЛАЕНТНОСТЬ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ© Филиппова Ю.М.¹, Никитин Г.А.², Якунин К.А.²¹ОГБУЗ поликлиника №3 г. Смоленска, Россия, 214019, Смоленск, Трамвайный проезд, 11²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в исследовании оценено влияние психологических тренировок на комплаентность больных артериальной гипертензией (АГ) и результаты их лечения. Для этого использовались следующие психологические методы: прогрессивная мышечная релаксация, произвольное самовнушение и техника созидающих визуализаций. Исследование показало, что немедикаментозная коррекция психологического состояния больных артериальной гипертензией вызывает изменения в их поведенческой структуре, и они становятся более восприимчивы к рекомендациям врача. Мероприятия по коррекции психологического статуса, повышая комплаентность, приводят к положительному клиническому, социальному и экономическому эффекту. Положительное влияние психологических тренировок на поведение больных АГ выражено очень умеренно и должно дополняться другими методами воздействия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комплаентность, психологические тренировки

INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL TRAININGS ON ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS' COMPLIANCE WITHIN AN OUTPATIENT DISTRICTPhilippova U.M.¹, Nikitin G.A.², Yakunin K.A.²¹City Polyclinic N3, Russia, 214019, Smolensk, Tramvayn Av., 11²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The study involves effect of psychological training on arterial hypertension patients' compliance and therapy results. Such psychological methods as progressive muscular relaxation, mind setting and creative visualizations were used to perform the study which clearly demonstrates that non-medical treatment of patients with arterial hypertension causes certain changes in their behavior making them more follow doctor's recommendations. Changes in psychological status can improve patients' compliance and result in positive clinical, social and economic effects. The positive effect of psychological trainings on the behavior of patients with arterial hypertension is rather moderate and should be confirmed with other methods.

Key words: arterial hypertension, compliance, psychological training

Введение

Современное лечение артериальной гипертензии (АГ) основывается на необходимости стойкого снижения АД до целевого уровня, что предупреждает осложнения и уменьшает сердечно-сосудистую смертность. Однако низкая приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций является причиной отсутствия достижения целевого уровня АД у 50-70% пациентов [6, 7].

Цель исследования – оценить влияние психологических тренировок на комплаентность больных АГ и результаты их лечения.

Методика

Исследовано 68 больных АГ из них женщин было 35, а мужчин – 33, в возрасте 30-70 лет. У 52 (76,47%) больных была 2-я, у 16 (23,52%) – 3-я стадия АГ. Первая степень артериальной гипертензии была у 20 (29,41%), вторая – у 34 (50,0%), третья – у 14 (20,52%) пациентов. У всех больных степень АД была достигнута на фоне ранее принимаемых гипотензивных препаратов. Средний риск осложнений был у 23 (33,82%), высокий – у 27 (39,70%), очень высокий – у 18 (26,47%). Из медикаментозной терапии 22 (32,35%) больным были назначены ингибитор АПФ +

антагонист кальциевых каналов (экватор), 25 (36,76%) – блокатор рецепторов к ангиотензину + диуретик (лозап плюс), 21 (30,88%) – бета-адреноблокатор + диуретик (лодоз).

Все больные были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, по стадии и степени АГ, по степени риска осложнений и по характеру получаемого медикаментозного лечения.

У 38 человек (1-я группа), использовались следующие психологические методы: прогрессивная мышечная релаксация (метод Джекобсона) [5, 8], произвольное самовнушение (метод Куэ) [5], техника созидающих визуализаций – Гавэйн [4]. Помимо релаксирующего эффекта они должны были способствовать и выработке «доминанты» здоровья, когда больной чаще фиксирует своё внимание на нем, и здоровье начинает занимать более высокое место в перечне главных жизненных ценностей. Контрольную (2-ю) группу составили 30 человек. Они получали такие же лекарственные препараты, но психологическими тренировками не занимались.

Комплаентность у всех больных оценивали по методу С.В. Давыдова [3] до начала исследований и спустя 1 год. К оценке комплаентности также привлекались: динамика модифицируемых факторов риска, достигнутый средний уровень АД, количество больных со стойким целевым уровнем АД, число случаев и дней временной нетрудоспособности (ВН), число вызовов скорой помощи в течение года, количество госпитализаций и выходов на инвалидность, экономические результаты лечения. При этом полагалось, что о повышении комплаентности свидетельствуют более положительные результаты, чем в контрольной группе, так как они могли быть достигнуты только при выполнении больными врачебных рекомендаций.

При обработке полученного материала использовались методы вариационной статистики. При нормальном законе распределения (которому подчинялись показатели холестерина, АД) данные выражались в следующем виде: средняя арифметическая (M) \pm ошибка средней арифметической (m). Для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения вычислялась медиана (Me) и интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (lq ; uq), и (или) указывалось абсолютное и относительное (%) число больных, имеющих тот или иной признак. Для определения статистической значимости различий величин при нормальном распределении применялся критерий t -Стьюдента, при ненормальном распределении использовались непараметрические критерии в таблице 1 – Манна-Уитни (при сравнении между группами) и Вилкоксона (внутри группы), в таблице 2 – χ^2 , а при ожидаемых частотах менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей комплаентности, представлена в табл. 1. Представленные данные показывают, что занятия психологическими тренировками вызывают у больных АГ изменения в поведенческой структуре. Следовательно, занятие психологическими тренировками усиливают внимание больного АГ к своему здоровью, и он становится более восприимчив к рекомендациям врача. Но это влияние очень умеренное. Через 1 год при сравнении с контрольной группой достоверно отличался лишь уровень комплаентности по финансово-экономической готовности ($p < 0,05$) и медико-социальной адаптированности ($p < 0,05$). Но, всё же, все показатели в этой группе имели направленность к превышению таковых в контрольной группе.

Присутствие модифицируемых факторов риска, то есть факторов, которые человек может самостоятельно изменить, свидетельствует о его плохом восприятии врачебных рекомендаций. Динамика числа больных, имевших факторы риска, отражена в табл. 2.

Как показали исследования, на начало наблюдений в обеих группах 100% больных не придерживались полностью здорового образа жизни и имели по несколько факторов риска.

Через год в 1-й группе больных, к которым был применен психологический метод, достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось число лиц, испытывающих значительное нервное напряжение, снизился общий холестерин и наблюдалась отчетливая тенденция ($0,10 > p > 0,05$) к росту соблюдения диетических рекомендаций, увеличению физической активности и снижению употребления поваренной соли.

По сравнению с больными контрольной группы, достоверно меньше стало лиц, испытывающих значительное нервное напряжение и стали ниже показатели общего холестерина. В целом отмечалась общая направленность к увеличению числа лиц склонных к здоровому образу жизни.

Средние цифры АД (систолическое / диастолическое) в 1-й группе до включения в исследование составили $158 \pm 2,34$ / $98 \pm 2,18$ мм. рт. ст. Через 1 год - $146 \pm 2,71$ / $88 \pm 1,79$ мм. рт. ст. ($p < 0,01$;

$p < 0,05$). Во 2-й группе средние цифры АД (систолическое / диастолическое) до включения в исследование составили $160 \pm 1,54 / 98 \pm 1,38$ мм. рт. ст., а через 1 год – $153 \pm 1,67 / 94 \pm 2,29$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$; $p > 0,05$). Таким образом, в группе больных, к которым был применен психологический метод по сравнению с контрольной группой через год стало более низким ($p < 0,05$) систолическое и диастолическое артериальное давление.

Таблица 1. Динамика показателей комплаентности

Показатели комплаентности, Me (Iq; uq)	Время наблюдений	Больные 1-й группы, n=38	Контрольная группа, n=30
Финансово-экономическая готовность к затратам на лечение	Исходно	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)
	Через 1 год	-0,5 (-2,0; 0,0) ^{2,3}	-1,0 (-1,0; 0,0) ²
Медико-социальная адаптированность	Исходно	0,0 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	1,0 (0,0; 2,0) ^{1,3}	0,0 (-1,0; 0,0)
Медико-социальная информированность	Исходно	0,0 (-1,0; 2,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	1,0 (0,0; 2,0) ²	1,0 (-1,0; 1,0)
Готовность отказа от нетрадиционных способов диагностики и лечения	Исходно	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)
	Через 1 год	0,0 (-2,0; 0,0) ²	-0,5 (-1,0; 0,0)
Медико-социальная коммуникабельность	Исходно	0,0 (-1,0; 1,0)	-0,5 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	0,0 (-1,0; 1,0) ¹	0,0 (-1,0; 1,0)
Удовлетворенность назначенной терапией	Исходно	0,0 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	1,0 (0,0; 2,0) ¹	0,5 (-1,0; 1,0)
Медико-социальная изоляция	Исходно	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-1,0; 0,0)
	Через 1 год	0,0 (-1,0; 1,0) ²	0,0 (-1,0; 1,0)
Доверие к своему врачу	Исходно	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	0,0 (-1,0; 1,0) ¹	1,0 (0,0; 1,0) ²
Удовлетворенность результатами лечения	Исходно	0,0 (-1,0; 2,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
	Через 1 год	1,0 (0,0; 2,0) ¹	1,0 (-1,0; 1,0)

Примечание: в этой и последующей таблице ¹ – достоверные отличия внутри группы через год от исходных данных, ² – $0,10 > p > 0,05$ – выраженная тенденция к изменениям от исходных данных, ³ – достоверные отличия между группами

Целевой уровень АД на момент включения пациентов в исследование в 1-й группе был у 3 (7,89%) человек. Через 1 год – у 11 (28,9%) ($p < 0,05$). Во 2-й группе целевой уровень АД на момент включения пациентов в исследование был у 2 (6,66%) человек. Через 1 год целевой уровень АД был достигнут у 6 (20,0%) ($p > 0,05$).

Таблица 2. Динамика модифицируемых факторов риска

Факторы риска	Время	Больные 1-й группы, n=38	Контрольная группа, n=30
Курение	Исходно	10 (26,31%)	9 (30,0%)
	Через 1 год	7 (18,42%)	7 (23,33%)
Избыточное употребление алкоголя	Исходно	-	2 (6,66%)
	Через 1 год	-	1 (3,33%)
Несоблюдение диетических рекомендаций	Исходно	23 (60,52%)	16 (53,33%)
	Через 1 год	15 (39,47%) ²	14 (46,66%)
Избыточное употребление NaCl	Исходно	16 (42,10%)	13 (43,33%)
	Через 1 год	9 (23,68%) ²	11 (36,66%)
Недостаточная физическая активность	Исходно	28 (73,68%)	23 (76,66%)
	Через 1 год	21 (55,26%) ²	20 (66,66%)
Увеличенный индекс массы тела	Исходно	31 (81,57%)	24 (80,0%)
	Через 1 год	24 (63,15%)	22 (73,33%)
Значительное нервное напряжение	Исходно	14 (36,84%)	11 (36,66%)
	Через 1 год	3 (7,89%) ^{1,3}	9 (30,0%)
Общий холестерин (ммоль /л)	Исходно	6,68±0,19	6,82±0,28
	Через 1 год	5,3±0,23 ^{1,3}	6,25±0,27

В 1-й группе больных за год до включения в исследование число случаев временной нетрудоспособности по артериальной гипертензии равнялось 9 (23,68%) и 110 дней ВН. Через 1 год – 4 (10,52%) случая и 47 дней ВН. Учитывая, что средняя заработная плата по региону за 2010 г. составила 14658,3 руб. (за один день – 732,91 руб.), а за 2011 г. – 16522,9 руб. (за один день 826,14 руб.), было сэкономлено 41791,52 руб.

Во 2-й группе до включения в исследование за год было 7 (23,33%) случаев ВН и 82 дня ВН. Через 1 год – 9 (30,0%) случаев и 95 дней ВН. Затраты на пособия по ВН в этой группе выросли на 18384,68 руб.

Количество вызовов скорой помощи в 1-й группе за предшествующий год до наблюдения зарегистрировано 3 (7,89%). Через 1 год – 0. Учитывая, что стоимость одного вызова скорой помощи по данным за 2010 г. в среднем составляла 1001 руб., а за 2011 г. – 1071 руб., было сэкономлено 3003 руб. В 2-й группе за предшествующий год до наблюдения зарегистрировано 3 (10%) вызова скорой помощи. Через 1 год – 4 (13,33%). Было потрачено на 1281 руб. больше, чем за предшествующий год до наблюдения.

Количество госпитализаций в 1 группе первоначально составило 2 (5,26%). Через 1 год – 0. Учитывая, что стоимость одного дня пребывания в кардиологическом стационаре обходится в день в 1788,95 руб., а продолжительность пребывания в стационаре в среднем составляет 14 дней, было сэкономлено 50090,6 руб. Во 2-ой группе количество госпитализаций первоначально и через год было неизменным и составило 3 (10%). Таким образом, в исследуемой группе общий экономический эффект составил 94885,12 руб.

В 1-й группе случаев выхода на инвалидность исходно и через год не было. В 2-й группе количество случаев выхода на инвалидность исходно 1, через 1 год – 2.

В обеих группах за период наблюдения случаев смерти, острых нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда не было.

Таким образом, немедикаментозная коррекция психологического статуса больных АГ ведет к акцентированию внимания больных на своем здоровье. Следовательно, занятия психологическими тренировками в определенной мере дисциплинируют больного. Он становится более восприимчив к рекомендациям врача. Но это влияние очень умеренное. Положительное влияние на комплаентность подтверждается у этих больных и положительной динамикой модифицируемых факторов риска. Мероприятия по коррекции психологического статуса, являясь мало затратными, приводят к заметному клиническому, социальному и экономическому эффекту. В результате их применения отмечается более выраженное снижение АД. Целевой уровень АД был достигнут у 28,94%, что выше, чем по РФ. Уменьшилась временная утрата трудоспособности, частота госпитализаций и вызовов «скорой помощи». Эти данные соответствуют утверждениям о тесной взаимосвязи (коморбидности) психологического состояния, особенно тревожно-депрессивных расстройств, и заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Коморбидность обусловлена вовлеченностью катехоламинергической системы в патогенез тревожно-депрессивных расстройств, а также сердечно-сосудистых заболеваний, так как нейромедиаторы принимают участие как в реализации тревоги и депрессии, так и в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [2].

Следует отметить, что и в контрольной группе отмечена тенденция в сторону повышения отдельных показателей комплаентности. Объяснить это можно тем, что у больных АГ нарастающие проявления болезни, окружающей, хотя и слабый, информационный фон способствуют изменениям ценностных ориентаций, повышая внимание больных к своему здоровью и необходимость выполнения врачебных рекомендаций.

Выводы

1. Коррекция психологического статуса больных АГ влияет на их поведенческие реакции и повышает их комплаентность.
2. Внедрение психологических тренировок в образ жизни больных АГ в амбулаторных условиях, являясь малозатратным мероприятием, приводит к положительному клиническому, социальному и экономическому эффекту.
3. Положительное влияние занятий по психологической выработке «доминанты здоровья» на поведение больных АГ выражено очень умеренно и должно дополняться другими методами воздействия.

Литература

1. Белевитин А.Б., Никитин А. Е., Шамрей В.К. Психические нарушения при гипертонической болезни у военнослужащих молодого возраста // Воен.-мед. журнал. – 2010. – №4. – С. 7-13.
2. Володина О.В. Специфическая и неспецифическая тревожная симптоматика при расстройствах адаптации у пациентов с гипертонической болезнью. // Соц. и клин. психиатрия. – 2011. – №3. – С. 29-35.
3. Галявич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Казанский мед. журнал. – 2001. – Т.82, №3. – С. 198-202.
4. Ковалев С.В. Исцеление с помощью НЛП. – М: Издательство «КСП+», 2001. – 576 с.
5. Кондрошенко В.Т., Донской Д.И. Общая психотерапия. – Минск: Наука и техника, 1993. – 478 с.
6. Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // Спр. поликлинич. врача. – 2007. – №6. – С. 8-11.
7. Серов В.А., Горбунов В.И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Клин. медицина. – 2007. – №3. – С. 65-68.
8. Якунин К.А., Мажар Е.Н. Деловое общение: психотехнологии в успешной коммуникации. – Смоленск: Универсум, 2011. – 232 с.

Информация об авторах

Филитова Юлия Михайловна – врач общей практики, ОГБУЗ поликлиника №3. E-mail: uliawasno@mail.ru

Никитин Геннадий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail z-rigel@rambler.ru

Якунин Константин Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: Yakaaaa@mail.ru

УДК 616.89-053.7

РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ СТРУКТУРЫ ЛИЧНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ И ПОВЕДЕНИЯ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

© Северова Е.А., Охупкин А.С., Фёдорова Е.А.

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

Резюме: Были изучены механизмы психологической защиты и структура личности в сочетании с типами личностных расстройств у юношей призывного возраста. Выделено 3 основных типа расстройств личности и поведения юношей, направленных на военную психолого-психиатрическую экспертизу (эмоционально-неустойчивое расстройство личности (F60.30), тревожное (уклоняющиеся) расстройство личности (F60.6) и зависимое (F60.7) расстройство личности). Определены мишени психотерапевтической коррекции: агрессия, тревога, сочетание психологических защит. Лица с расстройствами личности и поведения достоверно чаще используют следующие сочетания психологических защит: реактивные образования и замещение, компенсацию и вытеснение. Тревога и агрессия в структуре личности у призывников исследуемой группы имели дефицитарный и деструктивный характер в отличие от контрольной группы, где эти черты личности имели адаптационное значение.

Ключевые слова: расстройства личности и поведения, юношеский период, механизмы психологической защиты, агрессия, тревога, психотерапевтическая мишень

ROLE OF PSYCHOLOGICAL PROTECTION MECHANISMS AND PERSONALITY STRUCTURAL COMPONENTS IN CLINICAL MANIFESTATIONS OF PERSONALITY AND BEHAVIOR DISORDERS IN YOUNG MEN OF THE CALL-UP AGE

Severova E.A., Okhapkin A.S., Fyodorova E.A.

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

Summary: Mechanisms of psychological protection and structure of the personality combined with types of personality and behavior disorders in young men of military age have been studied. Three main types of personality and behavior disorders of the young men referred to the military psychological and psychiatric examination were revealed (emotional unstable (F60.30), anxious (deviating) (F60.6) and dependent (F60.7) personality and behavior disorders). Targets of psychotherapeutic treatment were defined as well: aggression, alarm, combination of various types of psychological protection. Persons with personality and behavior disorders more often utilize the following combinations of psychological protection: reactive reaction and replacement, compensation and displacement. Alarm and aggression in the structure of the personality in persons of the studied group were of the deficiental and destructive character unlike the control group where these features of the personality were of the adaptation value.

Key words: personality and behavior disorders, youth, mechanisms of psychological protection, aggression, alarm, psychotherapeutic target

Введение

Диагноз «Расстройства личности» (РЛ) имеет большое значение в сфере социальных взаимоотношений, оказывая влияние, как на саму личность, так и на тех, кто ее окружает. Социальные ограничения, такие как выбор специальности, служба в армии, возможность обучения, возникающие в результате постановки этого диагноза, в конечном итоге приводят к снижению качества жизни, учебной, профессиональной дезадаптации, нарушению межличностных и семейных отношений [1, 3]. Согласно статистике Vaillant G., Perry J. (1980), средний суммарный показатель распространенности РЛ в популяции в течение жизни составляет 5-15% для каждого конкретного типа от 0,5-7,8%. Чуркин А.А. и соавт. отметили (2000), что среди обращающихся за психиатрической помощью жителей РФ среднее суммарное значение этого показателя-8,2%. Исходя из сказанного, исследование расстройств личности и поведения (РЛ) является необходимым и актуальным для разработки и совершенствования алгоритмов диагностики и реабилитации этой группы пациентов [1, 2, 4, 5].

Целью работы явилось изучение роли механизмов психологической защиты (МПЗ) и структуры личности в клинических проявлениях расстройств личности и поведения у юношей призывного возраста.

Методика

Обследование проводилось на базе ОГБУЗ «Психоневрологический клинический диспансер» г. Смоленска. Всего обследовано 50 молодых людей по направлению РВК. В основную группу вошло 30 юношей, которым был выставлен диагноз «Расстройство личности». В контрольную группу вошло 20 психически здоровых юношей, не имевших приводов в полицию, аутоагрессивного поведения и обращений в психиатрическую службу в анамнезе. В исследовании использовались следующие методики:

- методика «Индекс жизненного стиля» (ИЖС), измеряющая 8 видов психологических защит: отрицание, вытеснение, замещение, компенсацию, реактивные образования, проекцию, интеллектуализацию, регрессию, которые определяют реакцию на эмоционально значимые стимулы. Используемые респондентом защиты демонстрируют степень личностной зрелости, проявляясь в адаптивном или дезадаптивном поведении;

- «Я-структурный тест Аммона» для исследования структуры личности, с помощью которого оценивались параметры: агрессия и тревога/страх. Каждый параметр характеризовался по степени выраженности конструктивной, деструктивной и дефицитарной составляющей.

Для статистической обработки данных использовали пакет компьютерных программ Statistica 6.0 и NCSS, для сравнения параметрических показателей применяли критерий χ^2 , для непараметрических – критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно диагностической рубрике МКБ-10 при обследовании были выявлены эмоционально-неустойчивое РЛ (F60.30), тревожное (уклоняющееся) (F60.6) и зависимое (F60.7) расстройство личности (табл. 1).

Таблица 1. Типы расстройств личности (РЛ) у респондентов основной группы по МКБ-10

Группы	Типы РЛ							
	Эмоционально неустойчивое (F 60.30)		Тревожное (уклоняющееся) (F60.6)		Зависимое (F60.7)		Отсутствие РЛ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная группа	18	60	6	20	6	20	-	-
Контрольная группа	-	-	-	-	-	-	20	100

Как видно из таблицы, наибольшее количество юношей имели диагноз эмоционально-неустойчивое расстройство личности, которое отмечалось у 60 % обследуемых, в то время как тревожно-уклоняющее и зависимое РЛ у обследуемых отмечалось в равных количествах – в 20%.

При исследовании механизмов психологических защит в группе F60.30 достоверно ($p < 0,05$) отмечалось преобладание механизмов отрицания (27%), реактивных образований (22%) и механизмов компенсации (17%), что свидетельствует о личностной незрелости, склонности к гиперкомпенсации, когда аспекты внешней реальности отрицались или неверно интерпретировались самой личностью. В группе F60.6 было отмечено преобладание механизмов компенсации (25%), регрессии (25%) интеллектуализации (18%), что также указывало на недостаточную личностную зрелость со стремлением решать фрустрирующие обстоятельства более примитивными поведенческими реакциями при слабой способности решать обстоятельства путём логических установок. В группе пациентов F60.7 достоверно преобладали механизмы регрессии (25%) и замещения (18%), что расценивалось как склонность совершать бессмысленные, неожиданные действия при недостаточной личностной зрелости. У обследуемых контрольной группы в 35% случаев отмечались механизмы интеллектуализации, что указывает на стремление решать сложные обстоятельства и фрустрирующие события с помощью логических

установок и рациональных способов поведения, тем самым, избегая или значительно снижая зону конфликта (табл. 2).

Таблица 2. Исследование механизмов психологической защиты в соответствии с типами личностных расстройств (%)

	Отрицание	Вытеснение	Регрессия	Компенсация	Проекция	Замещение	Интеллектуализация	Реактивные образования
F60.30 (n=18)	27*	11	11*	17*	6	0	6	22*
F60.6 (n=16)	13	13	25*	25*	0	6	18	0
F60.7 (n=16)	6	13	25*	13	13*	18	6	6
Контроль (n=20)	10	10	5	20	5	5	35*	10

Примечание: * – $p < 0,05$

При сравнительном анализе средних показателей механизмов психологических защит, приведенных в таблице 3, выявлены статистически достоверные различия между основной и контрольной группой по шкалам вытеснение и замещение ($p < 0,01$).

В группе F60.30 большие показатели выявлены по шкалам вытеснение ($p < 0,01$), замещение и реактивные образования ($p < 0,05$). В группе F60.6 достоверно значимо различие по шкале и вытеснение ($p < 0,05$). В группе F60.7 выявлено различие по шкале замещение ($p < 0,05$). В группе F60.30 достоверно преобладание механизмов реактивных образований в сравнении с другими группами ($p < 0,01$), в сравнении с F60.7 преобладали механизмы компенсации и вытеснения ($p < 0,05$). В группе F60.6 преобладали механизмы интеллектуализации в сравнении с F60.7 ($p < 0,05$). У большинства исследованных в основной группе в спектре используемых МПЗ преобладали два-три способа, что свидетельствовало об однообразии психологических реакций и трудностях адаптации в различных жизненных ситуациях.

Таблица 3. Распределение средних значений МПЗ в основной и контрольной группах

	Отрицание	Вытеснение	Регрессия	Компенсация	Проекция	Замещение	Интеллектуализация	Реактивные образования
Основная группа	71	67*	67	71*	60	67*	52	68*
F60.30	82	75*	66	79	64	70*	57	82
F60.6	40	72*	65	58	60	69	67*	48
F60.7	69	41	71	57	48	58*	41	44
Контроль	75	44	63	66	64	48	53	57

Примечание: * – $p < 0,05$

При исследовании агрессии и тревоги у юношей основной и контрольной групп отмечалась разная степень выраженности конструктивной, деструктивной и дефицитарной составляющей (табл. 4).

Как видно из таблицы 4 в группе F60.30 достоверно преобладали показатели по шкалам деструктивная (55%) и дефицитарная агрессия (28%), в то время как конструктивная агрессия отмечалась в 17% случаев. Полученные результаты свидетельствуют о неверно направленном, прерывающемся общении, деструктивных вспышках, разрушительной активности относительно себя самого, других людей, конфликтности, склонности к мщению при наличии безучастности и душевной пустоты, что подтверждалось наличием суицидальных попыток в анамнезе (25%).

У обследуемых группы F60.6 преобладали показатели по шкалам дефицитарная (50%) и деструктивная (33%) агрессия (при $p < 0,05$), а показатели конструктивной агрессии отмечались только у 17% обследуемых, что свидетельствует о пассивности, трудностях во взаимоотношениях с людьми, вещами и духовными аспектами при избегании соперничества и конструктивного спора, при эпизодах конфликтности и деструктивных вспышках.

У обследуемых группы F60.7 достоверно преобладали показатели по шкале дефицитарная агрессия, которая отмечалась в 50% случаев, что также свидетельствует о пассивности, низким

межличностном взаимоотношении с людьми, вещами и духовными аспектами при избегании соперничества и конструктивного спора.

Таблица 4. Исследование агрессии и тревоги у респондентов основной и контрольной групп

	Основная группа						Контрольная группа (n=20)	
	F60.30 (n=18)		F60.6 (n=6)		F60.7 (n=6)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Конструктивная агрессия	3	17*	1	17*	1	17	10	50
Деструктивная агрессия	10	55*	2	33*	1	17	4	20
Дефицитарная агрессия	5	28	3	50*	4	66*	6	30
Конструктивная тревога/страх	3	17*	1	17*	1	17*	11	55
Деструктивная тревога/страх	6	33	4	66*	3	50*	6	30
Дефицитарная тревога/страх	9	50*	1	17	2	33*	3	15

Примечание: * – $p < 0,05$

У обследуемых контрольной группы преобладали показатели по шкале конструктивная агрессия и конструктивная тревога (50% и 55% соответственно), что свидетельствовало о активной и самостоятельной личностной позиции, способности целенаправленно и продуктивно строить и сохранять взаимоотношения с другими людьми, формируя свою точку зрения, прислушиваясь к собеседнику. Кроме того, у обследуемых контрольной группы отмечалась способность действовать адекватно сложившемуся обстоятельствам, реально оценивать опасность ситуации, прогнозируя её последствия (табл. 3)

Исследование показало, что в основе клинической картины при личностных расстройствах лежат определённые типы организации структуры личности, использующие идентичные способы психологической защиты.

Выводы

1. Наличие в структуре личности черт деструктивной агрессии, а так же использование механизмов вытеснения, компенсации и реактивных образований при редком использовании механизмов интеллектуализации и проекции определяет особенности поведения пациентов с эмоционально неустойчивым расстройством личности.
2. Клиническую картину у пациентов с тревожным расстройством личности определяло использование механизмов интеллектуализации, вытеснения при редком использовании механизмов реактивных образований, а также наличие в структуре личности черт дефицитарной агрессии, деструктивной и дефицитарной тревоги.
3. Группа с зависимым расстройством личности в основном использовала механизмы замещения и регрессии при редком употреблении вытеснения и реактивных образований с преобладанием дефицитарной агрессии и деструктивной тревоги.
4. Выявленные закономерности личностной структуры и использование определённых механизмов психологической защиты при определенных клинических вариантах личностных расстройств, могут быть использованы в индивидуальном консультировании в качестве психотерапевтических мишеней.

Литература

1. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля // Спб.: Издательство: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 50 с.
2. Венар Ч. Психопатология развития детского и подросткового возраста. – СПб.: Прайм- ЕВРОЗНАК, 2007. – 670 с.
3. Водяха С.А. Коррекция тревожности в процессе формирования креативности в раннем юношеском возрасте: Дис. ... канд. психол. наук. – Казань, 2000. – 160 с.
4. Зотов М.В. Механизмы регуляции познавательной деятельности в условиях эмоционального стресса. – СПб.: Речь, 2012. – 304 с.
5. Шнейдер А.Б. Девиантное поведение детей и подростков. – М.: Академический Проект, 2005. – 336 с.
6. Смулевич А. Б. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. – М.: «МИА», 2012. – 336 с.
7. Лайнен М.М. Когнитивно-поведенческая терапия пограничного расстройства личности. – М.: «Вильямс», 2015. – 592 с.

Информация об авторах

Северова Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sever77@yandex.ru

Охапкин Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psi@smolgm.ru

Федорова Елена Александровна – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fiodorovaelena@yandex.ru.

УДК 616.8-005.4-053.7

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЮНОШЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС**© Косенкова Т.В.¹, Щелкова О.Ю.², Фёдорова Е.А.³, Гомбалеvская М.С.³, Овчинников Б.В.⁴**¹Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6³Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28⁴Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Резюме: У юношей призывного возраста с наличием в анамнезе последствий перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы с целью изучения особенностей поведенческой регуляции изучались: встречаемость и характеристика типов малой мозговой дисфункции, уровни военно-профессиональной направленности, склонность к аддиктивному, делинквентному поведению и суицидальному риску с использованием методик Тулуза-Пьерона и «Исследование девиантного поведения». Установлено, что у обследованных наиболее часто регистрировались астеничный и субнормальный типы малой мозговой дисфункции при наличии нарушений в когнитивно-личностном развитии, формировании волевых качеств и уровня поведенческой регуляции. Наиболее низкий уровень военно-профессиональной направленности отмечался у юношей с астеничным типом малой мозговой дисфункции при отсутствии у них желания служить в Вооружённых силах, низкой приспособляемости к военной службе, физической нагрузке, требуемой армейскими условиями и осознании нежелания подчиняться требованиям командиров и вышестоящим начальникам. Признаки наклонностей к делинквентному и аддиктивному поведению чаще встречались у юношей с реактивным, а склонность к суицидальному риску – с астеничным и ригидным типами малой мозговой дисфункции. Проведенные исследования позволили предположить, что наиболее неблагоприятным для прохождения службы в армии является наличие у юношей призывного возраста с последствиями перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы астеничного, реактивного и ригидного типов малой мозговой дисфункции.

Ключевые слова: перинатальное поражение центральной нервной системы, юноши, минимальная мозговая дисфункция, поведение

BEHAVIORAL REGULATION IN YOUNG MEN WITH PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**Kosenkova T.V.¹, Schelkova O.J.², Fedorova E.A.³, Gombalevskaya M.S.³, Ovchinnikov B.V.⁴**¹North-Western Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov, Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2²St. Petersburg State University, Russia, 199034, St. Petersburg, Makarov Embankment., 6³Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Krupskaya St., 28⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 194044, St. Petersburg, Akad. Lebedev St., 6

Summary: Young men of the call-up age can have certain consequences because of a perinatal hypoxic brain injury of the central nervous system. Their peculiarities and behavioral regulation were studied. We investigated the prevalence and characteristics of the types of a minimal brain dysfunction, levels of the military occupational orientation, tendency to have addictive, delinquent behavior and the risk of suicide using the methods of Toulouse-Pierron and "The research of the deviant behavior". It was found that the patients most frequently had asthenic and subnormal types of the minimal brain dysfunction having the disturbances in cognitive and personal development, the formation of the volitional qualities and the level of the behavioral regulation. The young men have low adaptation to the military service. Their physical activity does not meet army conditions and awareness of the reluctance to submit to the orders of the commanders and superior officers. For the young men with a reactive type and the tendency to commit a suicide normally had asthenic and rigid types of the minimal brain dysfunction. The young men with an asthenic type of the minimal brain malfunction have the lowest level of the military occupational orientation. The young men with the asthenic type of the minimal brain dysfunction have the lowest level of the military professional orientation. They do not demonstrate their interest in becoming soldiers. They have the low adaptation to the requirements of military service, low physical activity and awareness of the reluctance compliancy to obey the orders of the commanders and superior officers. The signs of a trend to demonstrate delinquent and addictive behavior are more common in

young men with a reactive type and risks of suicide with asthenic and rigid types of the minimal brain dysfunction. Thus, the study performed clearly demonstrates that perinatal hypoxic brain injury of the central nervous system, asthenic, reactive and rigid types of the minimal brain malfunction are unfavourable characteristics to become an army soldier.

Key words: perinatal insult of the central nervous system, young men of the military age, minimal brain dysfunction, behavior

Введение

Возраст 17-18 лет – это период подготовки юношей к армейской службе, основой которой является, прежде всего, развитая саморегуляция, поведенческая пластичность, понимание важности подчинения вышестоящим по званию лицам, физическая сила, конфликтоустойчивость, определяющие успешность прохождения молодым человеком воинской службы, а также и противодействия такому явлению в армии, как «дедовщина», непосредственными жертвами которого становятся члены коллектива, имеющие низкий статус в неофициальной иерархии, определяемой стажем, национальной принадлежностью, и, прежде всего, морально-волевыми и психологическими качествами призывника [3-5, 7, 12]. С точки зрения психофизиологии юношеский возраст – это период, требующий согласованной интегративной работы всех мозговых структур, стабильной энергетической активности корковых и подкорковых образований головного мозга, необходимой для решения задач подготовки к самостоятельной взрослой жизни [7, 12].

Перинатальные гипоксические поражения ЦНС, формируясь внутриутробно, вызывают различные нарушения нейрорегуляторного и психомоторного характера, что может оказывать влияние как на динамику, так и на последовательность созревания высших психических функций, изменяя устойчивую работоспособность мозговых структур. Это отражается на когнитивно-личностном развитии ребенка, формировании его волевых качеств и уровня поведенческой регуляции не только в периоде раннего детства, но и в более старшем возрасте, в том числе, юношеском, осложняя процессы адаптации и социализации подростка [2, 10, 11].

Целью данного исследования стало изучение особенностей поведенческой регуляции, как основы подготовки к воинской службе, у юношей призывного возраста, в анамнезе которых имеется указание на перенесенное перинатальное гипоксическое поражение ЦНС.

Методика

Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Психоневрологический диспансер» г. Смоленска. Всего обследовано 220 юношей 17-18 лет. Основную группу составили 140 юношей призывного возраста с наличием в анамнезе перинатального гипоксического поражения ЦНС средней степени тяжести, которые на первом году жизни наблюдались неврологом, а затем были сняты с диспансерного учета. Критериями включения в основную группу были: юношеский возраст 17-18 лет; срок гестации при рождении 38-40 недель, масса ребенка при рождении не менее 2800 г.; отягощённый перинатальный анамнез вследствие хронической внутриутробной гипоксии; наличие минимальной мозговой дисфункции (ММД) при обследовании пациента в возрасте 17-18 лет; отсутствие грубой органической и соматической патологии, перенесённых ЧМТ; сохраннный интеллект, проживание в полной семье со средним уровнем материального дохода. В контрольную группу вошли 80 юношей с благополучным перинатальным анамнезом, отсутствием грубой органической, эндокринной и соматической патологии, перенесённых ЧМТ, с сохраннным интеллектом, проживающих в полной семье со средним уровнем материального дохода. Все юноши основной и контрольной групп обследовались в условиях районной военной комиссии (РВК). Исследования проводились в утренние часы (с 10.00 до 12.00) после лёгкого завтрака при отсутствии жалоб, не менее чем через день после повышенных физических или психоэмоциональных нагрузок (по опросу обследованных), при условии отсутствия любой фармакотерапии, обладающей церебротрофическим действием [7].

Для проведения исследования были использованы следующие диагностические методики: методика Тулуза-Пьерона (для выявления и характеристики типов ММД); методика «Исследование девиантного поведения» (НС-Психотест ООО «Нейрософт») для оценки уровня военно-профессиональной направленности (ВПН), склонности к аддиктивному (АДП) или делинквентному поведению (ДП), а также уровня суицидального риска (СР). Математическая

обработка проводилась с помощью пакета Excel 2007, Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов позволил установить, что в основной группе выявлялись юноши с различными вариантами ММД, при этом наиболее часто регистрировались субнормальный и астеничный типы ММД (табл. 1).

Таблица 1. Типы малой мозговой дисфункции у юношей основной группы (по методике Тулуза-Пьерона)

Тип ММД	Основная группа (n= 140)		Контрольная группа (n= 80)	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный	44,0	31,4	-	-
Активный	18,0	13,0	-	-
Ригидный	22,0	16,0	-	-
Астеничный	44,0	31,4	-	-
Реактивный	12,0	9,0	-	-
Отсутствует	-	-	80,0	100,0

Согласно методике Тулуза-Пьерона, для пациентов с субнормальным типом ММД характерно наличие благополучных, приближенных к норме показателей, таких как способность устойчиво работать на хорошей скорости во время заполнения теста, устойчивость следов памяти, достаточно развитый интеллект и самоконтроль, однако, у них регистрировалось снижение объема оперативной памяти, слабо развитое произвольное внимание и способность корректироваться, а также высокое утомление к концу рабочего дня и при повышенной интеллектуальной нагрузке [7]. Для юношей с астеничным типом ММД характерно наличие повышенной когнитивной утомляемости при длительном сосредоточении, слабая концентрация внимания, недостаточная переключаемость, сниженный объем кратковременной памяти и сниженная скорость переработки поступающей информации при капризно-инфантильных признаках поведения. При активном типе ММД обследованные характеризовались наличием повышенной активности включения в любую деятельность при слабой способности ее регулировать и длительно удерживать на высоком уровне; невысокими показателями процессов оперативной памяти, внимания и мышления при нормальной долговременной памяти. Ригидный тип ММД у обследованных юношей проявлялся замедленной вработываемостью и слабой переключаемостью интеллектуальной деятельности, интерференцией предыдущей деятельности на последующую и средней концентрацией внимания. Для юношей с реактивным типом ММД характерно наличие двигательной расторможенности, сочетающейся с повышенной переключаемостью, быстрой сменой реакций, подвижностью, возбудимостью, неустойчивостью концентрации внимания, когнитивной утомляемостью.

При изучении уровня военно-профессиональной направленности (ВПН) было установлено, что количество юношей с высоким и средним уровнем ВПН, для которых характерна хорошая приспособленность к военной службе, желание выполнять сложные и ответственные задания командования, способность переносить физические нагрузки, требования командиров, составило в контрольной группе 76,25%, что достоверно выше, чем у обследованных основной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Полученные нами данные об уровне военно-профессиональной направленности у здоровых подростков совпадают с результатами исследований старшеклассников общеобразовательных школ [9]. В тоже время в основной группе достоверно чаще регистрировались юноши с низким уровнем ВПН (36%) ($p < 0,05$), для которых характерно: отсутствие желания служить в Вооруженных силах в силу утраты актуальности присяги на верность Отечеству в современных условиях; осознание нежелания подчиняться требованиям командиров и вышестоящим начальникам, так как «командование» над ними вызывало у обследованных чувство протеста, а «подчинение» – унижение. Кроме того, юношам с низким уровнем ВПН была свойственна слабая выносливость физической нагрузки, требуемой армейскими условиями (табл. 2).

Таблица 2. Уровни военно-профессиональной направленности у юношей

Группы	Количество обследованных		Уровень ВПН					
	Абсолютные показатели	%	Высокий		Средний		Низкий	
			Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Основная группа	140,0	100,0	48,0	34,0*	42,0	30,0*	50,0	36,0*
Контрольная группа	80,0	100,0	26,0	32,5	35,0	43,8	19,0	23,8

Примечание: * – $p < 0,05$

При сопоставлении уровней ВПН и типов ММД у юношей основной группы было установлено, что половина обследованных с реактивным (50%) и субнормальным (48%) типами ММД характеризовались высоким уровнем, а 45% юношей с ригидным типом – средним уровнем военно-профессиональной направленности. Обращал на себя внимание факт наличия у 64% юношей с астеничным типом и 39% с активным типом ММД низкого уровня ВПН (табл. 3).

Таблица 3. Уровни военно-профессиональной направленности в сопоставлении с типами минимальной мозговой дисфункции (ММД)

Тип малой мозговой дисфункции	Количество обследованных		Уровень военно-профессиональной направленности					
	Абсолютные показатели	%	Высокий		Средний		Низкий	
			Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный тип	44,0	31,4	21,0	48,0	15,0	34,0	8,0	18,0
Активный тип	18,0	12,9	6,0	33,0	5,0	28,0	7,0	39,0
Ригидный тип	22,0	15,7	7,0	32,0	10,0	45,0	5,0	23,0
Астеничный тип	44,0	31,4	7,0	16,0	9,0	20,0	28,0	64,0
Реактивный тип	12,0	8,6	6,0	50,0	4,0	33,0	2,0	17,0

При изучении умения подчиняться вышестоящим по званию было установлено, что количество юношей основной и контрольной групп с умением подчиняться при желании проходить службу в армии было практически одинаковым ($p > 0,05$). Однако в основной группе количество юношей с осознанием вынужденного подчинения вышестоящим по званию и по должности при желании пройти службу в армии было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4. Способность юношей подчиняться вышестоящим по званию

Название групп	Умение подчиняться при желании проходить службу в армии		Осознание вынужденного подчинения при желании проходить службу в армии		Отсутствие желания проходить службу в армии	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Основная группа (n=140)	68,0	48,0*	22,0	16,0*	50,0	36,0*
Контрольная группа (n=80)	37,0	46,3	17,0	21,3	26,0	32,5

Примечание: * – $p < 0,05$

При этом количество юношей с отсутствием желания проходить службу в армии, было достоверно выше в основной группе ($p < 0,05$). Это может расцениваться как недостаточная поведенческая пластичность, упрямство, непонимание важности и невозможность поддерживать режим и уставные отношения во время несения службы, что может создавать конфликтные ситуации в эмоционально-напряжённой, стрессогенной боевой армейской обстановке (табл. 4).

При сопоставлении типов ММД и способности подчиняться вышестоящим по званию было установлено, что наименьшее количество юношей с умением подчиняться вышестоящим по званию (34%) и наибольшее количество обследованных с отсутствием желания проходить службу в армии (64%) отмечено среди пациентов с астеничным типом ММД (табл. 5).

Таблица 5. Способность юношей основной группы подчиняться вышестоящим по званию в зависимости от типа минимальной мозговой дисфункции (ММД)

Тип малой мозговой дисфункции	Количество обследованных		Умение подчиняться при желании проходить службу в армии		Осознание вынужденного подчинения при желании проходить службу в армии		Отсутствие желания проходить службу в армии	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный тип	44,0	31,4	27,0	61,3	9,0	20,5	8,0	18,2
Активный тип	18,0	12,9	9,0	50,0	2,0	11,0	7,0	39,0
Ригидный тип	22,0	15,7	11,0	50,0	6,0	27,0	5,0	23,0
Астеничный тип	44,0	31,4	15,0	34,0	1,0	2,0	28,0	64,0
Реактивный тип	12,0	8,6	6,0	50,0	4,0	33,0	2,0	17,0

При изучении склонности юношей к аддиктивному поведению было установлено, что обследованные призывного возраста как основной, так и контрольной групп с одинаковой частотой были склонны к аддиктивному поведению (табл. 6). В доступной нам литературе редко встречаются данные об аддиктивном поведении юношей призывного возраста, тем не менее, в исследованиях Говорина Н.В (2011) отмечена неблагоприятная тенденция в показателях аддиктивного поведения призывного контингента [10].

Таблица 6. Склонность к аддиктивному и делинквентному поведению и суицидальный риск у юношей основной и контрольной групп

	Основная группа (n=140)		Контрольная группа (n=80)	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Аддиктивное поведение	22,0	16,0	12,0	15,0
Отсутствие аддиктивного поведения	118,0	84,0	68,0	85,0
Делинквентное поведение	20,0	14,0*	8,0	10,0
Отсутствие делинквентного поведения	120,0	86,0	72,0	90,0
Суицидальный риск	26,0	19,0*	9,0	11,0
Отсутствие суицидального риска	114,0	81,0	71,0	89,0

Примечание: * – p<0,05

Однако при сопоставлении типов ММД и склонности к аддиктивному поведению было установлено, что наибольшая подверженность аддикциям отмечалась у юношей с активным и ригидным типами ММД (табл. 7).

Таблица 7. Аддиктивное поведение юношей основной группы в сопоставлении с типами минимальной мозговой дисфункции (ММД)

Тип малой мозговой дисфункции	Количество обследованных		Аддиктивное поведение		Отсутствие аддиктивного поведения	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный тип	44,0	31,4	6,0	14,0	38,0	86,0
Активный тип	18,0	12,9	6,0	33,3	12,0	66,7
Ригидный тип	22,0	15,7	7,0	32,0	15,0	68,0
Астеничный тип	44,0	31,4	2,0	5,0	42,0	95,0
Реактивный тип	12,0	8,6	1,0	8,3	11,0	91,0

Изучение показателей делинквентности позволило установить, что наиболее подвержены делинквентному поведению юноши основной группы (табл. 6). Полученные нами данные совпадают с результатами исследований Бабинцева М.В. (2009), который подчёркивает неблагоприятное влияние перинатальной патологии на эмоциональную сферу в подростковом возрасте, что в дальнейшем может повлечь за собой необдуманные поступки и конфликты.

При сопоставлении показателей делинквентности и типов ММД было установлено, что поведенческие отклонения имели 50% обследованных с реактивным типом, что, возможно, объясняется присущими им характерологическими особенностями в виде двигательной расторможенности, возбудимости, которые нередко приводят к дестабилизации поведения, замедленному усвоению социальных правил и норм поведения. Наименьшие показатели делинквентности отмечались у юношей с астеничным типом ММД, которые в силу своей повышенной когнитивной и физической утомляемости, нерешительности, редко совершают деликты и нарушают социально установленные правила и нормы поведения (табл. 8).

Таблица 8. Делинквентное поведение у обследованных юношей основной группы в сопоставлении с типами минимальной мозговой дисфункции (ММД)

Тип малой мозговой дисфункции	Количество обследованных		Делинквентное поведение		Отсутствие делинквентного поведения	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный тип	44,0	31,4	5,0	11,4	39,0	88,6
Активный тип	18,0	12,9	3,0	17,0	15,0	83,0
Ригидный тип	22,0	15,7	4,0	18,0	18,0	82,0
Астеничный тип	44,0	31,4	2,0	5,0	42,0	95,0
Реактивный тип	12,0	8,6	6,0	50,0	6,0	50,0

Изучение показателей суицидального риска позволило установить, что среди юношей основной группы обследованные с риском суицидального поведения встречались чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 6). При сопоставлении показателей наличия суицидального риска с типом ММД было установлено, что наиболее неблагоприятными в отношении суицидального риска оказались юноши с ригидным и астеничным типами ММД (табл. 9).

Таблица 9. Показатели наличия суицидального риска юношей основной группы в сопоставлении с типами минимальной мозговой дисфункции (ММД)

Тип малой мозговой дисфункции	Количество обследованных		Суицидальный риск		Отсутствие суицидального риска	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
Субнормальный тип	44,0	31,4	5,0	11,0	39,0	89,0
Активный тип	18,0	12,9	3,0	17,0	15,0	83,0
Ригидный тип	22,0	15,7	5,0	23,0	17,0	77,0
Астеничный тип	44,0	31,4	11,0	25,0	33,0	75,0
Реактивный тип	12,0	8,6	2,0	17,0	10,0	83,0

Последнее было обусловлено, прежде всего, присущей пациентам с ригидным типом ММД вязкостью, напряжённостью, склонностью длительно застревать на психотравмирующих ситуациях, а юношам с астеничным типом – повышенной тревожности, сенситивности, завышенным притязаниям к собственной личности, нерешительности при наличии слабой базовой активности, приводящих к аутоагрессивному поведению в ситуации повышенного эмоционального напряжения (табл. 9).

Выводы

1. У юношей призывного возраста, имеющих указание в анамнезе на перенесенное перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, отмечаются последствия в виде нарушений в когнитивно-личностном развитии, формировании волевых качеств и поведенческой регуляции.
2. Для юношей, в анамнезе которых имеется наличие перинатального гипоксического поражения ЦНС характерно наличие низкого (36%) или среднего (30%) уровня военно-профессиональной

- направленности при отсутствии желания проходить службу в армии (36%) или осознание вынужденного подчинения вышестоящим по званию (16%).
- У юношей призывного возраста с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС чаще всего регистрировались субнормальный (31,4%) и астеничный типы ММД (31,4%), при этом наиболее низкий уровень военно-профессиональной направленности отмечался у юношей с астеничным типом ММД.
 - Признаки наклонностей к делинквентному и аддиктивному поведению чаще встречались у юношей с реактивным типом ММД, а признаки суицидального риска чаще отмечались у юношей с астеничным и ригидным типами ММД.
 - Наиболее неблагоприятным для прохождения службы в армии является наличие у юношей призывного возраста с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС астеничного, реактивного и ригидного типов ММД.

Литература

- Ассонова Л.М. Об отдаленных последствиях внутриутробного и родового поражения головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. – №10. – С. 155-161.
- Бабинцев М.В. Особенности состояния здоровья юношей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы, на этапе подготовки к военной службе: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2009. – 148 с.
- Банников К.Л. Доминантные отношения военнослужащих срочной службы Российской Армии. – Институт этнологии и антропологии РАН, 2002. – 112 с.
- Барабанщиков А.В. Методика исследования проблем военной педагогики и психологии. – М.: ВПА, 1987. – С. 104.
- Барашнев Ю.И., Лицев А.Э. К генезу минимальной мозговой дисфункции у детей // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2005. – №6. – С.11-17.
- Боева А.В., Руженков В.А. Стратегия краткосрочной кризисной психотерапии суицидентов подростково-юношеского возраста // Социально-психологическая помощь подросткам и юношам в личностном развитии: теории, технологии, эксперимент. – Курск, 2001. – С. 171-173.
- Говорин Н.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Кичигина И.В. Психическое здоровье призывного контингента. – Чита: Экспресс-издательство, 2011. – 204 с.
- Гомбалева М.С. Психологические особенности детей с последствиями перинатального поражения ЦНС: Дис. ...канд. психол. наук. – СПб., 2012. – 292 с.
- Кузнецова Л.Э. Формирование психологической готовности юношей к прохождению обязательной военной службы в ВС РФ с точки зрения ресурсного подхода // Молодой ученый. – 2012. – №3. – С. 324-327.
- Петрухин А.С. Детская неврология. Т.2. – М.: ГОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
- Dammann O., Levitón A. Brain damage in pre-term newborns: biological response modification as a strategy to reduce disabilities // J. Pediatr., 2000. – V.136. – P. 433-438.
- Volpe J.J. Neurology of the Newborn. – Philadelphia. – 2001. – 153 p.

Информация об авторах

Косенкова Т.В. – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: ilya236@yandex.ru

Щелкова О.Ю. – доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: olga.psy.pu@mail.ru

Овчинников Б.В. – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. E-mail: bobon47@yandex.ru

Гомбалева М.С. – кандидат психологических наук, преподаватель кафедры «Клиническая психология» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mary-26-08@yandex.ru

Фёдорова Е.А. – ассистент кафедры «Психиатрии, наркологии и медицинской психологии» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fiodorovaelena@yandex.ru

ОБЗОРЫ

УДК 612.352.12-053.8

**НОРМОГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК (В ПОКОЕ И ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ):
КЛАССИФИКАЦИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ****© Переверзев В.А.¹, Вэлком М.О.², Масторакис Н.³, Переверзева Е.В.¹**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

²Федеральный медицинский центр, Нигерия, 560221, Енагуа, штат Баелса

³Технический университет Софии, Болгария, 1000, София, бульвар Охридски, 8. Мировая научная и инженерная академия, Греция, 15773, р-н Зографу, ул. И. Теологу, 17-23.

Резюме: Разработана и предлагается к рассмотрению классификация уровней нормального содержания глюкозы в крови у здоровых взрослых людей натощак (в покое и при функциональной активности): низкая (3,33-3,84 ммоль/л и 3,33-4,44 ммоль/л соответственно), оптимальная (3,85-4,44 ммоль/л и 4,45-6,67 ммоль/л), повышенная (4,45-5,10 ммоль/л и 5,01-6,67 ммоль/л) и высокая (5,11-5,55 ммоль/л и 5,56-6,67 ммоль/л) нормогликемия. Приведено обоснование классификации нормогликемии с учётом физиологических и биохимических механизмов её регуляции, а также клинически значимых рисков возникновения сахарного диабета и гипогликемических состояний.

За оптимальный уровень нормогликемии натощак в покое предлагается взять ту концентрацию глюкозы в крови (3,85-4,44 ммоль/л), при которой отмечается минимальное выделение основных гормонов её регулирующих, а именно, инсулина и его антагонистов (глюкагона, адреналина, кортизола, гормона роста); а также отсутствует или минимален риск развития гипер- или гипогликемических состояний. У работающего или работавшего натощак человека показатели оптимального уровня гликемии предлагается увеличить до 4,45-6,67 ммоль/л. Это объясняется необходимостью адекватного энергоснабжения нервной системы.

Повышенный уровень нормогликемии натощак отличается от оптимального уровня только более высокими показателями содержания глюкозы в покое.

Высокий уровень нормогликемии характеризуется содержанием глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л в покое, что сопровождается повышенным риском возникновения сахарного диабета, особенно, у людей, старше 30 лет.

Для низкого уровня нормогликемии характерно пониженное содержание глюкозы в крови человека в покое (3,33-3,84 ммоль/л) и во время функциональной нагрузки (3,33-4,44 ммоль/л). Это вызывает прямую активацию синтеза и секреции контринсулярных гормонов глюкагона, адреналина и кортизола, а также сопровождается существенным снижением работоспособности и повышением риска развития нейрогликопении или гипогликемической комы.

Ключевые слова: глюкоза, уровни нормогликемии, классификация

**FASTING NORMOGLYCEMIA (AT REST AND DURING FUNCTIONAL ACTIVITY): CLASSIFICATION
AND PARAMETERS****Pereverzev V.A.¹, Welcome M.O.², Mastorakis N.³, Pereverzeva E.V.¹**

¹Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Ave Dzerzhinsky, 83

²Federal Medical Centre, 560221, Yenagoa, Bayelsa State, Nigeria

³Department of industrial Engineering, Technikal University of Sofia, 8, Kl. Ohridski Blvd. 1000 Sofia, Bulgaria; World Scientific and Engineering Academy and Society, Ioannou Theologou 17-23, 15773 Zografou, Athens, Greece

Summary: Classification of normal levels of glucose in the blood of healthy adults on fasting (at rest and during functional activity) has been developed and offered for scientific consideration: low (3.33-3.84 mmol/L and 3.33-4.44 mmol/L, respectively), optimal (3.85-4.44 mmol/L and 4.45-6.67 mmol/L, increased (4.45-5.10 mmol/L and 5.01-6.67 mmol/L) and high (5.11-5.55 mmol/L and 5.56-6.67 mmol/L) normoglycemia. The substantiation of this classification of normoglycemia in a context of physiological and biochemical mechanisms of its regulation, as well as clinically significant risks of diabetes mellitus

and hypoglycemic conditions are also presented. For optimum level of fasting normoglycemia at rest, it is suggested to consider the blood glucose concentration (3.85-4.44 mmol/L), at which there is minimal secretion of major hormone regulating blood sugar level, namely insulin and its antagonists (glucagon, epinephrine, cortisol, growth hormone), and no or minimal risk of hyper- and hypoglycemic conditions. In a working human, optimum fasting blood glucose level on the background of the functional load or rest after work is proposed to increase to 4.45-6.67 mmol/L, which is due to the need for adequate supply of the nervous system. Elevated fasting normoglycemia is different from the optimal level only by higher value of glucose level at rest. High level of normoglycemia is characterized by a fasting glucose of 5.1 mmol/L at rest, which is accompanied by an increased risk of diabetes, particularly in people older than 30 years, while maintaining good performance. Low-level normoglycemia is characterized by a reduced level of blood glucose at rest (3.33-3.84 mmol/L) and during functional load (3.33-4.44 mmol/L). This causes the activation of the direct synthesis and secretion of counter-regulatory hormones glucagon, adrenaline and cortisol, and also accompanied by a significant reduction in performance and increased risk of neuroglycopenia or hypoglycemic coma.

Key words: glucose, levels of normoglycemia, classification

Введение

Под нормогликемией натошак понимают нормальный уровень глюкозы в крови, обеспечивающий через 8 ч. (и более) после приёма пищи энергетические и пластические запросы клеток организма (прежде всего, нервной ткани и др.) в покое и/или при функциональной активности, а также не являющийся предиктором или показателем патологических состояний или заболеваний. Важность понятия «нормогликемия» обусловлена рядом факторов: важной ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности организма (вклад глюкозы в обеспечение суточного образования энергии составляет 50-60 % [10, 11, 15, 21]); ведущей ролью глюкозы как источника энергии в питании клеток нервной ткани, мозгового вещества почек, эритроцитов и обеспечении выполнения этими клетками своих функций [3-5, 9-11, 13, 15]; необходимостью постоянного контроля уровня гликемии, когда глюкоза крови является как регулируемым параметром со стороны нервной и эндокринной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [6, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 26]; высокой скоростью обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями [9, 15, 21]. Так суточное поступление количество глюкозы, полученной из углеводов в результате гидролиза полисахаридов в кишечнике или путем преобразования в печени других всосавшихся моносахаридов, составляет в среднем около 250-400 г или 60-70% от всей массы поступивших органических веществ. Это количество глюкозы постепенно поступает в кровь и далее в ткани. За сутки вся глюкоза крови 50-80 раз полностью обновляется (при её среднем количестве, принятом за 1 г/л или 5 г во всей крови). При условии равномерного поступления в кровь и утилизации тканями глюкозы скорость её обмена составит 174-278 мг/мин или 3,48-5,56% от её содержания во всей крови; тем фактом, что изменения уровней гликемии является важным предиктором или показателем ряда заболеваний, прежде всего, сахарного диабета, гипер- или гипогликемической комы, вызванных разными причинами [1, 2, 6-8, 12, 14, 18, 21, 24, 38].

Системный баланс поступления и удаления глюкозы из крови

В нормальных условиях количество поступления глюкозы в системный кровоток и из него в ткани согласовано между собой и регулируется как самим этим моносахаридом, так и рядом гормонов и нейромедиаторов [9, 10, 15, 21]. Последние могут понижать содержание глюкозы в крови (инсулин, инсулинподобные факторы роста, ацетилхолин – регуляторное влияние) и повышать её уровень (глюкагон, адреналин, норадреналин и др. – контррегуляторное влияние).

Поступление глюкозы в кровоток возможно из экзогенных источников (с пищей) и за счёт эндогенного синтеза в печени, почках и кишечнике (табл. 1). Отток глюкозы из крови в ткани связан с её непрерывной утилизацией (табл. 1) клетками нервной системы (60-70%), эритроцитами (около 10%) и переменной утилизацией другими клетками (мышечными, жировыми, гепатоцитами и пр.). Путём согласования между поступлением глюкозы в кровоток и её оттоком в ткани поддерживается системный баланс глюкозы с целью предотвращения прежде всего гипогликемии (в меньшей степени гипергликемии) и обеспечения непрерывной поставки глюкозы к головному мозгу.

Таблица 1. Системный баланс глюкозы при голодании [9, 10, 15, 21]

Поступление глюкозы в кровоток	Исчезновение глюкозы из кровотока
Эндогенный синтез глюкозы: гликогенолиз в печени ^{1, 3, 4} ; глюконеогенез: в печени ^{1, 3-5} , в почках ^{1, 4} , в кишечнике ^{1, 3, 4}	Непрерывная утилизация глюкозы: головным мозгом (60 %) и эритроцитами (10%) + Переменная утилизация тканями (мышечной, жировой и др.) ^{2, 6}

Примечание. Процессы регулируются гормонами: 1 – ↓ инсулином; 2 – ↑ инсулином; 3 – ↑ глюкагоном; 4 – ↑ адреналином; 5 – ↑ кортизолом; 6 – ↓ кортизолом

Выраженная гипергликемия у здорового человека обычно имеет место в течение 30-90 мин. после приёма пищи, особенно, богатой углеводами [9, 15, 21]. Она обусловлена высокой скоростью поступления экзогенной глюкозы в кровоток и зависит от биодоступности глюкозы в пище, скорости переваривания полисахаридов и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. При всасывании экзогенной глюкозы её эндогенная продукция угнетается, а скорость утилизации в печени и мышцах (гликолиз и гликогенез), жировой ткани (гликолиз и липогенез) повышается [10, 15]. Этот процесс запускается самой глюкозой за счёт метаболической регуляции (активация глюкокиназы сначала в β-клетках поджелудочной железы и выделения инсулина, затем в гепатоцитах и синтеза в них гликогена), поддерживается активностью парасимпатической нервной системы и существенно усиливается инсулином; так реализуется регуляторное влияние глюкозы, ацетилхолина и инсулина на уровень гликемии. Если уровень гликемии превысит порог в 8-10 ммоль/л глюкоза может кратковременно появиться в значительных количествах в конечной моче [9, 15]. В результате всех вышеперечисленных процессов содержание глюкозы в крови возвращается к её нормальному содержанию.

Голодание – состояние, связанное с использованием эндогенных источников энергии и питательных веществ. Оно может быть обусловлено отсутствием приёма пищи 6 и более часов и/или активным состоянием человека (его трудовой деятельностью и резко возросшими энергетическими запросами организма). У здорового взрослого человека натошак через 8-10 ч ночного голодания (так называемое «физиологическом постабсорбтивном состоянии») уровень гликемии составляет в среднем около 5 ммоль/л при его колебаниях от 3,3 до 6,0 ммоль/л [9, 15]. В условиях физиологического голодания (натошак, через 8-10 ч до 16 ч после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова [9, 10, 15] и составляет в среднем около 2,2±0,4 мг/кг в минуту (154±28 мг/мин для человека массой 70 кг). Для младенцев этот показатель в 3 раза выше частично за счёт большего веса головного мозга у них. Единственным источником поступления глюкозы в кровь при голодании (табл. 1) является её эндогенное образование за счёт двух процессов: гликогенолиза в печени и глюконеогенеза, прежде всего, в гепатоцитах и в меньшей степени в клетках почек и тонкого кишечника. В печени запасы гликогена, который может быть мобилизован в кровоток, не велики и составляют в среднем около 70 г (25-150 г), что может поддерживать достаточный уровень гликемии не более 8 ч в условиях физиологического постабсорбционного состояния [9, 15]. При более длительном голодании роль гликогенолиза в поддержании гликемии понижается, а глюконеогенеза постоянно нарастает [10, 15]. В условиях функциональной активности (трудовой деятельности) потребность в глюкозе со стороны работающих органов (головного и спинного мозга, скелетных и сердечной мышц) существенно нарастают по сравнению с постабсорбтивным состоянием в покое [3-5, 10, 11, 15]. Соответственно существенно сокращается длительность вклада гликогенолиза и увеличивается роль глюконеогенеза в поддержании должного уровня гликемии, который повышается по сравнению с аналогичными показателями содержания глюкозы крови в покое. Сохранение должного уровня гликемии в условиях покоя при голодании и/или при функциональной активности обеспечивается контррегуляторными влияниями самой глюкозы (снижение её содержания тормозит образование гликогена в печени, выделение инсулина, а также стимулирует выделение контррегуляторных гормонов), торможением секреции инсулина, повышением активности симпатической нервной системы и концентрации ряда гормонов (глюкагона, адреналина, кортизола, соматотропина).

Факторы, регулирующие уровень гликемии

Нормальный уровень гликемии регулируется множеством факторов [9-11, 15, 21, 33-36]: метаболических (самой глюкозой и другими метаболитами /жирными кислотами, кетоновыми телами, аминокислотами/, а также состоянием их транспортёров в клеточных мембранах), гормональных (гормонов поджелудочной железы, надпочечников, гипофиза, гипоталамуса и

рецепторов к ним) и нервных (чувствительностью рецепторов и активностью соответствующих нервных центров при организации поведенческой активности и отделов автономной нервной системы).

Глюкоза может выступать в качестве регуляторного (при повышении её содержания в крови) и контррегуляторного (при снижении её содержания) фактора в регуляции уровня гликемии (см. выше). Важным в этой регуляции является не только уровень гликемии (для запуска активности тех или иных сенсоров), но и состояние транспортёров глюкозы в клеточных мембранах [9, 15, 17, 21, 23, 28, 32], некоторые из них рассматриваются в качестве сенсоров глюкозы. Их пропускная способность сопряжена с активностью внутриклеточных ферментов (например, глюкокиназы) и путей передачи сигналов с участием АМПК (аденозин /AMP/ активируемой протеин киназы, β -субъединица которой чувствительна к уровню гликогена в мышечных и глиальных клетках [25]), РАСК (цепочки ферментов, необходимых для глюкозо-стимулированной транскрипции гена инсулина [22, 37]), гексозамина (который может быть: фактором модификации внутриклеточных белков, предотвращающим возможность онкогенов индуцировать туморогенез [20], а также общим предшественником для синтеза многих аминокислот [31]) и др.

Глюкоза – гидрофильная молекула, поэтому она не может пассивно диффундировать через билипидную мембрану в клетку [28, 36]. Она переносится через мембрану в клетку или из клетки с участием белка-транспортёра (переносчика глюкозы) или через механизм экзоцитоза.

Существует две основные группы переносчиков глюкозы.

Первая группа белков-транспортёров глюкозы – это натрий-зависимые переносчики. Выделяют шесть типов этих транспортёров глюкозы (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика натрий-зависимых белков-транспортёров глюкозы [9, 11, 12, 15-19, 21, 33-367]

Белок-транспортёр	Ген/локус в хромосоме	Локализация белка-транспортёра в клетках органов, его функции
SGLT-1	SLC5A1 / 22q13.1	Кишечник, почки, трахея, сердце, яичники, простата; сотранспорт натрия (2 молекулы): глюкозы (1 молекула) или галактозы (1 молекула): воды (260 молекул)
SGLT-2	SLC5A2 / 16p11.2	Почки, мозг, печень, щитовидная железа, сердце, скелетные мышцы; сотранспорт натрия (1 молекула): глюкозы (1 молекула)
SGLT-3	SLC5A4 / 22p12	Кишечник, лёгкие, матка, мозг, щитовидная железа, семенники; сенсор глюкозы
SGLT-4	SLC5A9 / 1p32	Кишечник, почки, лёгкие, печень, матка, поджелудочная железа; сотранспорт натрия с глюкозой, фруктозой или маннозой
SGLT-5	SLC5A10 / 17p11.2	Почки, кишечник, печень, скелетные мышцы; сотранспорт натрия с глюкозой или галактозой
SGLT-6	SLC5A11 / 16p12-p11	Почки, кишечник, головной и спинной мозг: сотранспорт натрия с глюкозой, миоинозитолом, хироинозитолом или ксилозой

Примечания: Натрий-зависимые белки транспортёры глюкозы типов 1-6 (SGLT-1-6 – от англ. Sodium-Glucose-coTransporter) входят в семейство со-транспортёров, имеющее не менее 220 членов (соответствующие белки-переносчики транспортируют мио-инозитол, липоат, пантотенат, холин, лактат, пируват, маннозу, никотинат, жирные кислоты с короткими цепями и ряд других веществ в клетках разных органов, включая головной мозг, молочные железы, толстую кишку, пищевод, сердце, почки, печень, лёгкие, скелетные мышцы и т.д.). Они кодируются соответствующими генами (SLC5A – Solute Carrier Type 5A – переносчик растворенного вещества типа 5A). SGLT используют электрохимическую энергию, создаваемую работой Na^+/K^+ -насосом, для транспорта глюкозы против градиента концентрации

Наиболее изученными из натрий-зависимых переносчиков глюкозы являются SGLT-1 и SGLT-2 [16, 17, 19, 35, 36]. SGLT-1 располагается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника или проксимальных прямых канальцев в почках и обеспечивает совместный транспорт (из просвета кишечника или канальца) внутрь них натрия, глюкозы и воды (табл. 2). Его вклад в абсорбцию глюкозы через апикальную мембрану энтероцитов в кишечнике является основным, а в реабсорбции глюкозы в почках не превышает 10% (2-10%). Основной вклад (90-98%) в реабсорбцию профильтрованной глюкозы (а это примерно 144 г/сутки) в почках вносит другой тип переносчика – SGLT-2 [16, 34]. Созданные ингибиторы этого переносчика глюкозы (SGLT-2)

нашли применение в качестве средств, уменьшающих уровень гликемии и массу тела у пациентов с сахарным диабетом типа 2, а также могут быть использованы для снижения артериального давления крови, действуя как осмотические диуретики [18, 19].

Вторая группа переносчиков глюкозы семейства «GLUT» (от англ. GLUcose-Transporter) использует преимущественно механизм облегчённой диффузии для транспорта гексоз (прежде всего, глюкозы) и других малых молекул (миоинозитола, уратов и пр.) через клеточную мембрану нередко в обоих направлениях (в клетку и/или из неё). В настоящее время известно 14 видов этих переносчиков GLUT-1 – GLUT-14 (табл. 3)

Таблица 3. Характеристика белков-транспортёров глюкозы семейства «GLUT» [9, 11, 12, 15, 21, 23, 28, 29, 32, 36]

Белок-транспортёр	Ген/локус в хромосоме	Локализация транспортёра в клетках органов, его функции
GLUT-1	SLC2A1 / 1p35-31.3	Во многих органах (особенно много в эритроцитах и головном мозге), его синтез частично контролируется инсулином. Кроме глюкозы через него диффундируют фруктоза, галактоза, манноза.
GLUT-2	SLC2A2 / 3q26.2-27; 3q26-1-q26.2	Печень, β-клетки поджелудочной железы, гипоталамус, тонкая кишка; двухсторонний транспорт глюкозы, галактозы, фруктозы, маннозы в клетки и из клеток; сенсор глюкозы, сопряжённый с активностью глюкокиназы и внутриклеточными путями сигнализации
GLUT-3	SLC2A3 / 12p13.3	Во многих органах (особенно в нейронах и астроцитах). Кроме глюкозы транспортирует в небольших количествах мальтозу, ксилозу, маннозу, галактозу, дегидроаскорбиновую кислоту
GLUT-4	SLC2A4 / 17p13	Высокая экспрессия в скелетных и сердечной мышцах, жировой ткани, эндотелии, эндометрии, моноцитах; обеспечивает поглощение клетками 50% всей глюкозы в организме, контролируется инсулином, кроме глюкозы транспортирует дегидроаскорбиновую кислоту и глюкозамин.
GLUT-5	SLC2A5 / 1p36.2	Почки, жировые ткани, скелетные мышцы. Транспортирует более 90% фруктозы. В кишечнике может работать как натрий-зависимый сотранспортёр глюкозы
GLUT-6	SLC2A6 / 9q34	Апикальные мембраны клеток кишечника и почек; имеется в мембранах клеток головного и спинного мозга, селезёнки, в лейкоцитах. Осуществляют сотранспорт натрия с глюкозой
GLUT-7	SLC2A7 / 1p36.2	Экстрацеллюлярный и интрацеллюлярный (мембране эндоплазматического ретикулума) транспортёр фруктозы и глюкозы в клетках кишечника, предстательной железы и семенниках
GLUT-8	SLC2A8 / 9	Интрацеллюлярный транспортёр глюкозы в лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулума в клетках многих органов и тканей (кишечника, скелетных мышц, сердце и др.). Экстрацеллюлярный инсулин-зависимый переносчик глюкозы в нейронах.
GLUT-9	SLC2A9 / 4p15.3-16	Почки, надпочечники, печень, кишечник, лёгкие, плацента. Основной транспортёр уратов, также пропускает фруктозу и глюкозу.
GLUT-10	SLC2A10 / 20q12-13.1	Почки, мозг, жировые и мышечные ткани, легкие и воздухоносные пути. Сотранспортирует протон с глюкозой, галактозой, миоинозитолом. Играет важную роль в удалении глюкозы из воздухоносных путей и альвеол, что препятствует росту в них микроорганизмов.
GLUT-11	SLC2A11 / 22q11.2	Изоформа А имеется в скелетных мышцах, почках и сердце, изоформы В и С – в жировых и мышечных тканях, плаценте. Транспортирует глюкозу и фруктозу.
GLUT-12	SLC2A12 / 6q23.2	Жировые и мышечные ткани, хондроциты и др. Сотранспортирует протон и глюкозу.
GLUT-13	SLC2A13 / 12q12	Мозг, белая жировая ткань. Сотранспортирует протон с миоинозитолом, реже с глюкозой. Является ведущим путём поступления миоинозитола в нейроны и астроциты.
GLUT-14	SLC2A14 / 12p13.3	Имеется в яичниках, присутствует в мозге. Транспортирует глюкозу.

Гормоны – наиболее важные глюкозрегулирующие факторы, секреция большинства из которых регулируется самой глюкозой.

Инсулин – основной гормон, снижающий содержание глюкозы в крови за счёт стимуляция её поглощения клетками, увеличения её резервирования в виде гликогена, повышения её утилизации [9, 10, 15]. Инсулин через свои рецепторы в мышечных, жировых и ряде других клеток увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы (прежде всего, GLUT-4 и в меньшем количестве GLUT-1 и GLUT-8) в клеточной мембране (табл. 3), что усиливает транспорт глюкозы в эти клетки из крови, в гепатоцитах и миоцитах повышает гликогенез, тормозит распад гликогена и образование глюкозы из других органических веществ (глюконеогенез) в печени. Инсулин уменьшает продукцию глюкозы печенью и почками, угнетая активность ферментов глюконеогенеза. В результате концентрация глюкозы в крови под влиянием инсулина понижается (регуляторное действие инсулина). В тоже время снижение содержания инсулина в здоровом организме сопровождается увеличением продукции глюкозы в печени и почках, снижением утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями, что ведет к увеличению гликемии (контррегуляторное действие инсулина). Повышение секреции инсулина является важнейшим механизмом (фактором) защиты от гипергликемии, а торможение секреции – первым фактором защиты от гипогликемии [9]. Инсулин является мощным и критическим гормоном, глубокий дефицит или выраженный избыток которого может быть смертельным для организма. Главным регулятором секреции инсулина является глюкоза, поступающая в β -клетки поджелудочной железы из крови. Гликемический порог (табл. 4), при котором прекращается секреция инсулина (при понижении содержания глюкозы в крови) или включается глюкозозависимая секреция инсулина (при нарастании гликемии), принят за 4,45 ммоль/л (4,4-4,7 ммоль/л). Увеличивают секрецию инсулина парасимпатические влияния, гастрин, секретин, глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП, энтерогастрин), глюкагонподобный пептид (ГПП-1, энтероглюкагон), некоторые аминокислоты (аргинин, лейцин). Тормозят секрецию инсулина симпатические влияния (норадреналин через α -адренорецепторы), гормоны мозгового вещества надпочечников и некоторых других желез.

Глюкагон, адреналин, кортизол и соматотропин являются антагонистами инсулина и повышают содержание глюкозы в крови [9, 10, 15].

Глюкагон поддерживает нормальную концентрацию глюкозы в крови между приёмами пищи для обеспечения постоянного снабжения энергией клеток мозга, эритроцитов и др. Считается, что гормон действует преимущественно на гепатоциты, стимулируя в них процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. В клетках увеличивается образование глюкозы, и она выходит в кровь. Глюкагониндуцированная гипергликемия кратковременна из-за повышенной секреции инсулина при ней. Секреция глюкагона стимулируется аминокислотами (особенно, аланином и аргинином, которые образуются из расщеплённых белков), всосавшихся после еды; гипогликемией (снижением уровня гликемии менее 3,85 (3,6-3,9) ммоль/л), например, из-за голодания или продолжительных физических и/или умственных нагрузках; симпатическими влияниями. При гипергликемии, под влиянием соматостатина секреция глюкагона угнетается.

Механизм гипергликемического действия адреналина – гормона мозгового вещества надпочечников – более сложный; вызываемое им повышение содержания глюкозы в крови является стойким и длительным. Запуск активной секреции гормона в кровь стимулируется симпатической нервной системой, например, активацией симпато-адреналовой системы при стрессе, или при понижении содержания глюкозы в крови менее 3,85 (3,6-3,9) ммоль/л на фоне голодания или высоких умственных и физических нагрузок. Адреналин через β_2 -адренорецепторы увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, а также мобилизует предшественников глюконеогенеза в липоцитах (в результате липолиза увеличивается образование и выход в кровь глицерола и неэстерифицированных жирных кислот) и миоцитах (стимулируется гликолиз и выход в кровь лактата, а также аланина). Адреналин стимулирует синтез и секрецию глюкагона (через β -адренорецепторы) и тормозит выделение инсулина (через α -адренорецепторы); он также тормозит утилизацию глюкозы в инсулинзависимых тканях.

Кортизол и соматотропин вызывают гипергликемический эффект только через несколько часов после повышения их концентрации в крови. Кортизол снижает потребление глюкозы клетками мышечных и жировых тканей, повышает активность процессов глюконеогенеза в гепатоцитах и липолиза в липоцитах, что вызывает через 2-3 ч. увеличение концентрации глюкозы в крови. Гормон роста первоначально вызывает понижение уровня глюкозы в крови за счёт высвобождения в гепатоцитах и хондроцитах инсулинподобных факторов роста. При более длительном действии соматотропин ограничивает потребление глюкозы тканями, способствует синтезу и секреции глюкагона и повышает разрушение инсулина гепатоцитами за счёт активации инсулиназы, что сопровождается через 3-4 ч. подъёмом уровня гликемии. Синтез и секреция этих гормонов

регулируется многими факторами, важное место среди которых принадлежит глюкозе. Снижение её содержания в крови менее 3,6 (3,5-3,8) ммоль/л увеличивает секрецию кортизола (не зависимо от влияния гормонов гипофиза и гипоталамуса) и соматотропина (не зависимо от действия соматолиберина или других факторов).

Пороги гликемии для вызывания физиологических реакций

Достаточный уровень глюкозы в крови является жизненно важным для работы клеток мозга и, следовательно, для успешного функционирования всего организма. Он обеспечивается многими факторами: потреблением углеводов с пищей, эндогенным синтезом глюкозы, скоростью её утилизации, действием метаболитов, гормонов и нейромедиаторов. Содержание глюкозы в крови постоянно отслеживается для его коррекции в соответствии с потребностями организма. В таблице 4 представлены данные о пороговых значениях содержания глюкозы в крови (гликемических порогах) при которых запускаются физиологические реакции с целью предупреждения или коррекции состояний гипогликемии или гипергликемии.

Таблица 4. Физиологические реакции при изменениях концентрации глюкозы в крови [9, 10, 13, 15, 21, 30]

Гликемический порог (предельные колебания), ммоль/л	Физиологические реакции и их роль в предупреждении или в коррекции развития гипергликемии и гипогликемии
3,85-4,44 (3,6-4,7)	базальная секреция основных регулирующих (инсулина – первая защита от гипогликемии) и контррегулирующих (глюкагона, адреналина, кортизола – первая защита от гипергликемии) уровень гликемии гормонов
4,45 (4,4-4,7) и ↑	↑ (порог) секреции инсулина (↑ им захвата глюкозы тканями, гликогенез в печени и мышцах, липогенез в липоцитах) – вторая линия защиты от гипергликемии
6,68 (6,4-6,8) и ↑	прямая независимая от инсулина активация глюкозой (порог) синтеза гликогена в печени – третья линия защиты от гипергликемии
10,0 (8,0-11,0) и ↑	появление глюкозы в конечной моче (порог реабсорбции глюкозы в почках) – четвёртая линия защиты от гипергликемии
11,0 (10,0-12,0) и ↑	симптомы гипергликемии и сахарного диабета (повышенный диурез и др.). Лечение диабета
15,0-25,0 и ↑	снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели
3,84 (3,6-3,9) и ↓	↑ (порог) секреции глюкагона (↑ им скорости синтеза глюкозы в печени через стимуляцию гликогенолиза и глюконеогенеза) – вторая линия защиты против гипогликемии (кратковременная)
3,84 (3,6-3,9) и ↓	↑ (порог) секреции адреналина (↑ им скорости синтеза глюкозы в печени, ↑ образования субстратов для глюконеогенеза) – третья линия защиты против гипогликемии (длительная, стойкая)
3,60 (3,5-3,8) и ↓	↑ (порог) секреции кортизола и соматотропина (сложный механизм, некритический)
3,00 (2,9-3,1) и ↓	симптомы гипогликемии (головная боль и др.), приводящие к приёму пищи (↑ поступления экзогенной глюкозы) – четвёртая линия защиты от гипогликемии (быстрая поведенческая защита)
2,80 (1,5-3,0) и ↓	снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели

Следует отметить большое разнообразие представлений о пороговых значениях нормального содержания глюкозы в крови и соответственно границ гипер- и гипогликемии, а также пределов значений гликемии при повышении риска возникновения указанных состояний. Так, например, современные критерии нормогликемии натощак, принятые в эндокринологии, составляют для цельной венозной и капиллярной крови 3,3-5,5 ммоль/л [1, 2, 6-9, 12, 14]. В то же время в ряде работ исследователями приводятся убедительные доказательства того, что уровень гликемии натощак уже выше 5,1 ммоль/л может рассматриваться как предиктор сахарного диабета [8, 13], а концентрация глюкозы крови в пределах 3,0-3,9 ммоль/л предполагает возможность гипогликемии [9, 15]. В связи с этим на сегодняшний день представляется важным разработать классификацию

нормогликемии подобно тому, как это сделано для показателей нормального артериального давления крови.

Классификация нормогликемии, пороговые значения содержания глюкозы

В основу классификации нормогликемии предлагается положить 3 принципа:

- 1) регуляторный – действие глюкозы как регулирующего фактора на работу эндокринных желез (прежде всего, поджелудочной железы и надпочечников) и других органов (печени) [9, 10, 15, 21];
- 2) физиологический – взаимосвязь между гликемией и работоспособностью организма (нарастанием числа ошибочных действий) [3-5, 13, 21, 30];
- 3) клинический – уровень гликемии как предиктор сахарного диабета или гипогликемических состояний [1, 2, 6-9, 12, 14, 24, 27, 38].

В соответствии с указанными принципами можно выделить следующие уровни нормогликемии натощак (табл. 5): низкий (физиологическая гипогликемия); оптимальный; повышенный; высокий (в том числе физиологическая гипергликемия натощак, особенно, при функциональной активности).

Таблица 5. Классификация нормогликемии натощак

Уровни нормогликемии	Содержание глюкозы в цельной капиллярной крови натощак, ммоль/л	
	в покое	при функциональной нагрузке
Низкий (функциональная гипогликемия)	3,33-3,84	3,33-4,44
Оптимальный	3,85-4,44	4,45-6,67
Повышенный	4,45-5,10	5,11-6,67
Высокий (функциональная гипергликемия)	5,11-5,55	5,56-6,67

Оптимальный уровень нормогликемии натощак характеризуется минимальным выделением (на базальном уровне) основных гормонов [9, 10, 15, 21], регулирующих обмен глюкозы – инсулина и его антагонистов (глюкагона, адреналин, кортизола, гормона роста) при состоянии функционального покоя (табл. 5). В случае же забора крови на исследование у работающего или работавшего человека (аккредитованные биохимические лаборатории берут кровь на анализ до 12 ч дня, т.е. забор крови возможен у работающего человека) показатели оптимального уровня гликемии натощак при функциональной активности отличаются от таковых при состоянии функционального покоя (табл. 5). Это обусловлено тем, что в работающем или работавшем организме (до 1 ч после работы) требуется обеспечить адекватное энергоснабжение нервной системы через повышение уровня гликемии путем активации процессов гликогенолиза в печени и/или глюконеогенеза в печени, почках, кишечнике с помощью контринсулярных гормонов, секреция которых повышается. Рост уровня гликемии выше 4,45 ммоль/л приводит к повышению секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Достаточный уровень глюкозы при оптимальной нормогликемии обеспечивает адекватное энергоснабжение нервной ткани и хорошую и/или высокую работоспособность организма человека при минимальном числе ошибочных действий [3-5, 24, 33]. Согласно клиническим наблюдениям риск развития сахарного диабета или возникновения симптомов гипогликемических состояний при оптимальном уровне нормогликемии отсутствует или минимален [1, 2, 6-9, 12, 14, 24, 27, 38].

Повышенный уровень нормогликемии натощак в покое отличается от оптимального уровня только более высокими показателями содержания глюкозы (табл. 5). Физиологические и клинические показатели соответствуют таковым при оптимальном уровне нормогликемии натощак.

Высокий уровень нормогликемии характеризуется высоким содержанием глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л как в покое, так и при функциональной активности при хорошей или высокой работоспособности человека; при этом риск возникновения сахарного диабета повышен. Так по данным Е.А. Залуцкой и Т.В. Мохорт (2001) в 47,2% случаев у лиц старше 30 лет с таким уровнем гликемии натощак при дальнейшем исследовании был диагностирован сахарный диабет типа 2. Высокий уровень гликемии при этом может быть обусловлен повышенным синтезом глюкозы в

печени под влиянием контррегуляторных гормонов (глюкагона, адреналина и кортизола), секреция которых определяется высоким тонусом симпатoadреналовой системы и оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников; это особенно характерно для периодов функциональной активности. Верхняя граница уровня гликемии натощак при функциональной активности во всех трёх рассматриваемых случаях (оптимальной, повышенной и высокой нормогликемии) взята за 6,67 ммоль/л (табл. 5). Это обусловлено тем, что при данном уровне глюкозы в крови является пороговым для включения в печени реакций синтеза гликогена (табл. 4), что противоречит задаче поддержания уровня гликемии для обеспечения работы мозга. В проведенных нами исследованиях ни у одного из испытуемых нами не наблюдалось повышение гликемии натощак во время длительной умственной работы выше 6,2 ммоль/л [3-5, 13, 30].

Низкий уровень нормогликемии характеризуется пониженным содержанием глюкозы в крови человека в покое и её недостаточным эндогенным синтезом во время функциональной нагрузки (табл. 5). При этом количество глюкозы в крови таково, что происходит прямая активация секреции не только глюкагона (второй линии защиты от гипогликемии [9, 15]), но и гормонов стресса – адреналина и кортизола (третьей линии защиты от гипогликемии [9, 15]). При данном уровне глюкозы в крови существенно повышается число ошибочных действий и снижается эффективность умственной деятельности [3-5, 13, 30], что и позволило выделить состояние функциональной гипогликемии.

Заключение

Предложенная классификация нормогликемии будет полезна для диагностики гипергликемических и гипогликемических состояний у взрослого человека натощак с учётом его функционального состояния, а также для объективного биохимического контроля за работоспособностью организма.

Литература

1. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 88 с.
2. Вайнилович Е.Г., Лущик М.Л., Данилова Л.И. Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество жизни // *Здравоохранение*. – 2014. – №12. – С. 6-10.
3. Велком М.О., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Состояние гомеостаза глюкозы у людей, употребляющих алкоголь, в условиях длительной и интенсивной умственной нагрузки // *Ж. Гродненского гос. мед. университета*. – 2009. – №2. – С. 126-129.
4. Велком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Содержание глюкозы в крови и система ошибочного мониторинга и процессинга при напряжённой умственной деятельности у людей, эпизодически употребляющих алкоголь // *Психотерапия и клинич. психология*. – 2010, – №2. – С. 45-58.
5. Велком М.О., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Длительное расстройство когнитивных функций у трезвого человека, эпизодически употребляющего алкоголь, роль функциональной гипогликемии и недостаточности глюконеогенеза // *Вестник СГМА*. – 2011. – №3. – С. 3-20.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
7. Жуковский М.А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1995. – 656 с.
8. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // *Здравоохранение*. – 2001. – №5. – С. 45-48.
9. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
10. Кухта В.К., Морозкина Т.С., Олецкий Э.И., Таганович А.Д. Биологическая химия / под ред. А.Д. Тагановича. – М.: Минск, 2008. – С. 155-192, 607-612, 661-676.
11. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии : пер. с англ. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с.

12. Окороков А.Н., Фурсова Л.А. Сахарный диабет типа 2: диагностика и лечение. Сердечно-сосудистые осложнения: лечение и профилактика. Диабетическая нейропатия. Эректильная дисфункция. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2009. – 184 с.
13. Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 55-60.
14. Шепелькевич А.П., Корытько С.С., Кравчук В.Г. и др. Современные подходы к исследованию гликированного гемоглобина в клинической практике // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 11-14.
15. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489.
16. Boyd C.A. Facts, fantasies and fun in epithelial physiology // *Exp. Physiol.* – 2008. – V.93, N3. – P. 303-314.
17. Brown G. K. Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency // *J. of Inherited Metabolic Disease.* – May, 2000. – V.23, Iss.3. – P. 237-246.
18. Chen L.H., Leung P.S. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – V.15, N5. – P. 392-402.
19. Cuypers J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice // *Acta Clin. Belg.* – 2013. – V.68, N4. – P. 287-293.
20. Gitenay D., Wiel C., Lallet-Daher H. et al. Glucose metabolism and hexosamine pathway regulate oncogene-induced senescence // *Cell Death and Disease.* – 2014. – V.5. – P. 1089.
21. Glucose homeostasis / Ed. Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
22. Hao H.X., Rutter J. The role of PAS kinase in regulating energy metabolism // *IUBMB Life.* – 2008. – V.60, N4. – P. 204-209.
23. Jurcovicova J. Glucose transport in brain – effect of inflammation // *Endocr. Regulations.* – 2014. – V.48, N1. – P. 35-48.
24. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care.* – 1998. – N21. – P. 1414-1431.
25. Mhairi C. Towler, D. Grahame Hardie. AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling // *Circulation Res.* – 2007. – V.100. – P. 328-341.
26. Rogers S., Docherty S.E., Slavin J.L. et al. Differential expression of GLUT12 in breast cancer and normal breast tissue // *Cancer Lett.* – 2003. – V.193. – P. 225-233.
27. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K., Vaaler S., Hussain A. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh // *J. of Diabetol.* – 2010. – V.1, N4. – P. 1-7.
28. Thorens Bernard and Mueckler Mike. Glucose transporters in the 21-st Century // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V.298, N2. – P. 141-145.
29. Uldry M., Ibberson M., Horisberger J.D. et al. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain // *EMBO J.* – 2001. – V.20, N16. – P. 4467-4677.
30. Welcome M.O., Pereverzev V.A. Dynamics of glycemia during prolonged mental activities on fasting in non-diabetic healthy people with different attitudes to alcohol consumption: contribution of gluconeogenesis vs. glycogenolysis // *Res. J. of Life Sci.* – 2013. – V.1, N.4. – P. 1-9.
31. Wellen Kathryn E., Lu Chao, Mancuso Anthony. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism // *Genes Dev.* – 2010. – V.24, N24. – P. 2784-2799
32. Wilson-O'Brien Amy L., Patron Nicola, Rogers Suzanne. Evolutionary ancestry and novel functions of the mammalian glucose transporter (GLUT) family. *BMC Evolutionary Biology* 2010. – V.10. – P. 152-211.
33. Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2001. – V.280, N1. – P. 10-18.
34. Wright E.M., Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5 // *Pflugers Arch.* – 2004. – V.447, N5. – P. 510-518.
35. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. Active sugar transport in health and disease // *J. Intern. Med.* – 2007. – V.261, N1. – P. 32-43.
36. Wright E.M., Loo D.D.F., Hirayama B.A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // *Physiol. Rev.* – 2011. – V.91. – P. 733-794.
37. Xavier Gabriela da Silva, Rutter Jared and Rutter Guy A. Involvement of Per-Arnt-Sim (PAS) kinase in the stimulation of preproinsulin and pancreatic duodenum homeobox 1 gene expression by glucose // *PNAS.* – 2004. – V.101. – P. 228319-228324
38. Zimmer P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *Nature.* – 2001. – N414. – P. 782-787.

Информация об авторах

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, врач Федерального медицинского центра, город Енауга, штат Баелса, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

Масторакис Никос – профессор кафедры индустриальной инженерии Технического университета в Софии, президент Мировой научной и инженерной академии в Афинах, Греция. E-mail: mastor@tu-sofia.bg

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

УДК 616.91-003.9

ПРЕПАРАТЫ СЕРЕБРА В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН

© Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В.

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

Резюме: В публикации подробно освещены препараты серебра, используемые для лечения инфицированных ран: нитрат серебра, сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра, наночастицы серебра. Представлен механизм эффективного антибактериального, противовирусного, противогрибкового и противовоспалительного действия, положительное и негативное влияние на раневой процесс, данные по цитотоксичности и по угнетению миграции и пролиферации фибробластов в ране. Собраны данные о проблеме антибактериальной резистентности к серебру. Представлены конкретные практические рекомендации по применению серебросодержащих препаратов в лечении ран и раневой инфекции с учётом фаз раневого процесса. Дан критический обзор комбинаций различных сульфаниламидов с серебром в создании местных форм для лечения ран и раневой инфекции. Сформулированы не только преимущества, но и недостатки препаратов серебра. Указаны типичные ошибки при применении данных местных форм в клинической практике ввиду переоценки или недооценки их ранозаживляющего действия. Представлены перспективы применения местных препаратов серебра в диагностике и лечении хирургических болезней, применение совместно с различными имплантатами. Указаны нерешённые вопросы в отношении местных препаратов, которые станут предметом будущих исследований.

Ключевые слова: рана, раневой процесс, раневая инфекция, серебро

SILVER IN TOPICAL TREATMENT OF INFECTED WOUNDS

Privolnev V.V., Zabrosaev V.S., Danilenkov N.V.

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

Summary: The article discusses preparations of silver, used for the treatment of infected wounds: silver nitrate, silver sulfadiazine, silver sulphathiazole, and silver nanoparticles in detail. The mechanism of effective antibacterial, antiviral, antifungal and anti-inflammatory action, positive and negative effects on the wound process, as well as data on cytotoxicity and inhibition of migration and proliferation of fibroblasts in the wound are presented in the paper. The study discloses the problem of antimicrobial resistance to silver substances. Certain practical recommendations on application of silver-containing medicines in the treatment of wounds and wound infection, taking into account the phases of wound healing are formulated. Critical review on various combinations of sulfonamides with silver in development of topical treatment of wounds and wound infections is provided. Advantages and disadvantages of the substances are demonstrated. Common errors in application of these topical drug forms in clinical practice due to over- or underestimation of their wound-healing action are shown. Potentials of topical silver-containing drug forms in diagnosis and surgical treatment of diseases, as well their application in various implants are discussed. Certain challenges in application of the drug forms booster further research.

Key words: wound, wound process, wound infection, silver

Введение

Использование серебра для профилактики и лечения инфекции описано ещё около 100 г. н.э. [19]. В XIX в. наблюдалось возрождение интереса к серебру в отношении терапии венерических и глазных болезней. Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам заставляет исследователей искать новые классы лекарств для лечения хирургических инфекций, и в третий раз вернуться к рассмотрению роли серебра в отношении лечения госпитальной раневой инфекции. В настоящее время в хирургии распространены несколько различных местных препаратов серебра для лечения раневой инфекции и в ближайшем будущем ожидается появление новых средств на основе нанотехнологий. Хирурги уже сейчас активно используют серебро в лечении ран не поддающихся стандартной терапии [1]. Рассмотрим специфический механизм действия серебра на бактериальную клетку, охарактеризуем все имеющиеся виды препаратов

серебра для топической терапии и в завершении попытаемся дать ряд конкретных рекомендаций по лечению ран.

Механизм действия

В исследованиях показано уникальное действие ионов серебра на клеточную мембрану. Негативно заряженная мембрана после взаимодействия в положительным ионов серебра меняет свои характеристики. Катион серебра модифицирует слой фосфолипидов и клетка начинает быстро терять протоны через мембранные каналы [5]. Электронная микроскопия показала, что при этом генерируются свободные радикалы, которые ещё больше повреждают клеточную стенку, вплоть до того, что клетка теряет фосфолипиды и белки, что приводит к её гибели [10]. Это картина типичная для грамположительных микроорганизмов. Точный механизм гибели грамотрицательных микробов пока не открыт, но они также погибают при контакте с ионами серебра. На *E. coli* показано, что вероятно Ag^+ разрушает внешнюю мембрану, входит внутрь клетки и нарушает транскрипцию. В целом механизм действия серебра на клетку возбудителя можно описать как нарушение репродукции бактерий и прямое разрушение за счёт изменения мембраны. Антибактериальный эффект частиц серебра зависит от их размера. Размер 1-10 нм является оптимальным для проникновения непосредственно в клетки бактерий. Также по последним данным на эффективность частиц серебра влияет их форма. Так вытянутые треугольные частицы более эффективны, чем шаровидные и палочковидные. Ионы серебра активно вступают во взаимодействие с тиоловыми группами ферментов клетки, например, с дегидрогеназой-2 в дыхательной системе. Это приводит к формированию гидроксильных радикалов атакующих клетку и повреждающих ДНК [16].

В отличие от антимикробного действия серебра его противовоспалительное действие на молекулярном уровне не изучено. На животных моделях продемонстрировано, что серебро способно уменьшать аллергический дерматит и это действие в эксперименте сравнимо с действием топических стероидов и иммуносупрессивной терапией. Иммуногистохимический анализ показывает, что действие серебра связано с подавлением фактора некроза опухоли и интерлейкина-12, а также с апоптозом участвующих в воспалении клеток [4]. Ускорение перехода раны от воспаления к регенерации на животных моделях связывают с увеличением концентрации эпителиального фактора роста после нанесения на рану серебра [17]. В работах на клетках человека обнаружено, что нанесение серебра в концентрациях 10-20 мкг/мл вызывает снижение фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 [15]. Исследователи сходятся во мнении, что хотя точный механизм противовоспалительного действия серебра пока не установлен, он очевидно продемонстрирован на разнообразных животных моделях и культурах человеческих клеток.

Резюмируя имеющиеся данные о механизме действия и предшествующем опыте применения, можно заключить, что серебро обладает широким спектром антибактериальной активности включая также антибиотикрезистентные грамположительные и грамотрицательные штаммы. Существует прямая зависимость между концентрацией и размером частиц серебра и его антимикробным действием. Чем выше концентрация и меньше размер частиц, тем эффективнее серебро подавляет рост бактерий. Серебро в сочетании с различными антибиотиками демонстрирует увеличение активности выше, чем серебро и антибиотик в отдельности [8].

Серебро является эффективным противогрибковым препаратом широкого спектра. В исследованиях доказано подавление *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *T. mentagrophytes* и др. Предположительным механизмом действия на грибы является разрушение клеточной мембраны [11].

В многочисленных работах продемонстрировано противовирусное действие серебра, при этом наночастицы (Ag^0) эффективнее ионов серебра (Ag^+). Оба вида препаратов высоко активны в отношении HIV-1, гепатита В, герпес-1, многих респираторных вирусов [14]. Механизм действия связан как с блокадой начальной фазы жизни вируса в клетке, например, за счёт связывания гликопротеина (gp120 для HIV-1), также наблюдается вируцидное действие и после выхода вируса из клетки.

Резистентность микроорганизмов к препаратам серебра

В отличие от антибиотиков ионы серебра имеют несколько мишеней на бактериальной клетке и различные варианты атаки, которая всё равно заканчивается гибелью патогена. В отдельных работах сообщается об обнаружении микроорганизмов резистентных к серебру и при том возможных возбудителей раневой инфекции, например *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli* [6]. Выявлено, что это оказалось возможным из-за передачи

генетического материала в виде плазмид с формированием мутантной резистентной к серебру *E. coli* [6]. Данные наблюдения остаются редкими и с учётом сложного механизма бактерицидного действия серебра маловероятно, что обнаруженными штаммы приведут к распространению устойчивости. Тем более, что даже штаммы обладающие генетической резистентностью к серебру погибают максимум через 48 часов после контакта с препаратом.

Негативное влияние серебра на раневой процесс

Многие клиницисты отрицают негативное влияние препаратов серебра на раневой процесс, хотя более 10 лет назад была показана возможность цитотоксического действия серебра на кератиноциты и фибробласты. Нужно понимать, что *in vivo* ионам серебра не пробиться к клеткам глубоких слоёв, так как они будут необратимо фиксироваться белками экссудата инфицированной раны. Цитотоксическое действие серебра сохранится лишь для бактерий. Но всё же в единичных работах *in vitro* показано, что существует разница между числом фибробластов и объёмом производимого ими коллагена при контакте с повязкой содержащей и не содержащей серебро. Повязки с серебром снижают количество фибробластов на 54-70%, коллагена на 48-68% [21]. На результатах этой работы основана рекомендация по применению препаратов и повязок с серебром только для ран с убедительными признаками инфекции. При местном применении уровень серебра в сыворотке крови не повышается, пациенты с повышенным уровнем серебра встречаются спорадически без связи с местным применением металла [9]. Глубина проникновения серебра в ткани составляет несколько миллиметров и зависит от многих условий. Для понимания цитотоксического действия серебра, особенно при длительном применении как противовоспалительного средства данных недостаточно и необходимы новые исследования.

Препараты серебра, использующиеся в клинической практике

Молекулы серебра или соли металла могут быть включены в гели, крема и мази для местного применения против возбудителей инфекций. Серебро также входит в состав комплексных препаратов с другими классами антибактериальных веществ.

Серебро в коллоидном растворе. Традиционное применение серебра в коллоидном растворе сейчас уступило место другим формам. Соли серебра обладают высокой стабильностью, лучшей способностью к ионизации и меньше склонны образовывать неактивные конгломераты. Но не смотря на недостатки коллоидные растворы ещё применяются для лечения острых и хронических ран, инфицированных ожогов. Примером современного препарата на этой основе является комбинация с гиалуроновой кислотой массой 130-230 кДа. В таком интервале гиалуроновая кислота потенцирует антимикробное действие коллоидного раствора серебра. Также существуют данные о положительном влиянии этой комбинации на пролиферацию фибробластов, уменьшение токсического влияния серебра, снижение риска замедленного ранозаживления [9, 18].

Нитрат серебра. В прошлом это самый распространённый антибактериальный препарат на основе металла, традиционно ассоциирующийся с лечением инфицированных ожогов. Продлить жизнь этой формы пытались неоднократно дополняя соль различными компонентами. К нитрату серебра добавляли ментол для дополнительного охлаждающего и слабого обезболивающего эффекта при ожогах, полиэтиленгликоль для гиперосмолярного действия на рану с целью улучшения оттока экссудата, глицерол для ускорения заживления ран [19]. Оригинальной является работа по созданию комбинации нитрата серебра и β -глюкана как иммуномодулирующего агента активирующего локальный иммунный ответ. В исследованиях *in vitro* показано сохранение антибактериальных свойств такого сочетания и отсутствие стимулирующего действия β -глюкана на клетки бактерий. Добавление к нитрату серебра 4,5-диазафлюоренона показало антибактериальную активность в более низких концентрациях. Продемонстрировано действие не только против основных возбудителей раневых инфекций *S.aureus*, *K.pneumonia*, *P.aeruginosa*, но против *C. albicans* [6, 11, 14]. Другой запатентованный метод применения нитрата серебра состоит в использовании его в качестве адьювантного средства при антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Минимальные концентрации серебра в таком случае не являются бактерицидными, но потенцируют действие системного антимикробного препарата нарушая метаболизм железа, что в конечном итоге приводит к продукции активных форм кислорода усиливающих антибактериальный эффект [15].

Сульфадиазин серебра. Данный вариант является топическим средством объединяющим металл и сульфониламид. Хотя резистентность к сульфадиазину среди госпитальных штаммов высока, а его возможные нежелательные явления хорошо изучены, в комбинации с серебром препарат показал свою клиническую эффективность. Одной из известных методик локального использования сульфадиазина серебра является лечение ран с замедленным процессом заживления при

добавлении третьего компонента – эпителиального фактора роста. Данный элемент ускоряет переход фаз раневого процесса за счёт миграции и пролиферации фибробластов, что в целом должно привести к сокращению сроков лечения [9, 22]. В настоящее время используется рекомбинантный человеческий фактор роста с сульфадиазином серебра, что отчасти компенсирует проблемы с резистентностью сульфаниламидам [9]. Ряд исследователей поддерживает мнение, что сульфадиазин серебра не является оптимальным решением для лечения инфицированных ран и появляются всё новые дополнительные компоненты для улучшения действия препарата. В частности, добавление хитозана с его антибактериальными свойствами показало эффект при лечении инфекций у ожоговых пациентов. Ещё одним способом оптимизации сульфадиазина серебра является работа в направлении изменения формы доставки препарата на рану. Сравнительное исследование эффективности порошкового спрея и мази показало преимущество первого. При использовании с целью профилактики эффективность 80% для спрея против 77% для мази и бактерицидный эффект на инфицированной коже 49% против 34% [20].

Сульфатиазол серебра. Это ещё один удачный вариант комбинации антимикробных веществ. Сульфатиазол обладает выраженным и кратковременным антимикробным действием на широкий спектр возбудителей раневой инфекции, включая *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Actinomyces israelii*, *Chlamydia spp.*, *Clostridium spp.* и мн. др. Механизм действия отличен от ионов серебра и связан с антагонизмом метаболитов бактерий и блокадой синтеза ряда жизненно важных компонентов внутри клетки, в следствие чего, рост и размножение патогенов останавливается [19]. Благодаря тому, что в компоненты препарата имеют различные механизмы действия, конечный бактерицидный эффект развивается быстрее и полнее. Данный препарат выпускается в форме 2% крема, при местном нанесении проникает в рану на несколько миллиметров, в системного влияния не оказывает. Крем является оптимальной формой для транспорта серебра, особенно при частом применении. В некоторых источниках сообщается, что сульфатиазол может вызывать местные кожные аллергические явления, как и сульфадиазин [4]. Сочетание сульфаниламида с серебром значительно уменьшает этот риск ввиду противовоспалительного эффекта ионов серебра. Показаниями для клинического использования являются не только острые инфицированные раны и ожоги, но и более сложные случаи: инфицированные пролежни, синдром диабетической стопы, некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей, случаи госпитальной послеоперационной инфекции, отморожения и др. [1, 4].

Важную особенность этого местного препарата - постепенное и равномерное освобождение Ag^+ продемонстрировали Fox и Modak в 1974 г. (рис. 1).

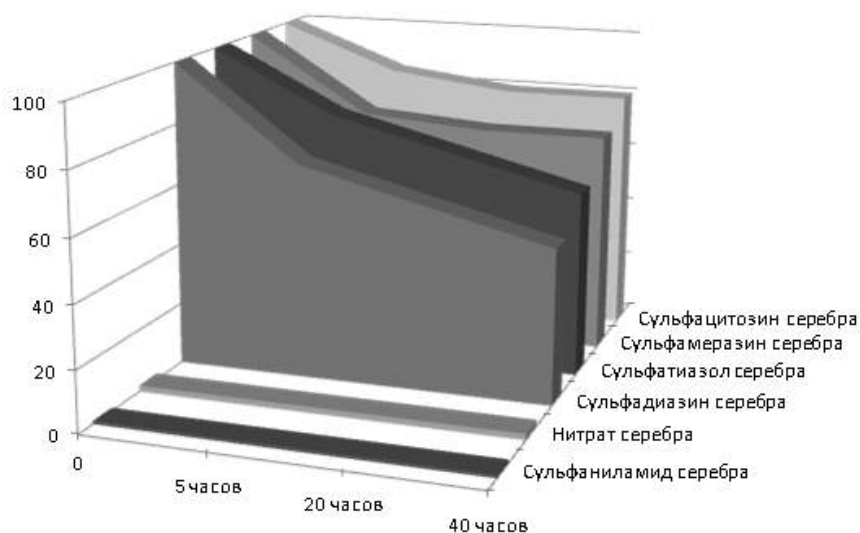


Рис. 1. Освобождение ионов серебра из различных препаратов после нанесения на рану

Сульфатиазол серебра остаётся одним из немногих постоянно востребованных препаратов среди хирургов в отличие от менее эффективных коллоидных растворов и нитратов, и не пришедших ещё в реальную клиническую практику, инновационных перевязочных материалов с наночастицами серебра [2].

Наночастицы серебра. Применение катионов серебра в чистом виде иногда не приводит к выраженному клиническому эффекту, так как они активно связываются в ране с анионами белков.

Это останавливает пенетрацию металла в глуболежащие ткани и лимитирует его антибактериальный эффект. Обойти данное препятствие на пути проникновения антисептика можно уменьшив размер частиц препарата до наноуровня. Под наночастицами серебра понимают размер 1-100 нм [16]. Сравнение действия обычного 1% крема сульфадиазина серебра с кремом той же концентрации но с наночастицами серебра показало преимущества второй формы. Исследование ингибирования роста *P.aeruginosa* на модели ожоговой раны у мышей выявило более глубокое проникновение наночастиц серебра, чем других препаратов. Наночастицы могут быть закреплены и на матрице из волокон целлюлозы что делает возможным использовать эту технологию в производстве перевязочного материала [17, 19]. Наночастицы серебра в виде спрея на основе гидрогеля используются для нанесения непосредственно на инфицированные раны. В настоящее время исследователи ищут другой носитель или новый вспомогательный компонент для обеспечения лучшего проникновения наночастиц. Соединение их с гиалуроновой кислотой или гепарином показало новые возможности в доставке серебра к глубоким инфицированным слоям мягких тканей [10].

Место препаратов серебра в лечении хирургических инфекций.

Местные антимикробные препараты на основе Ag^+ снова широко востребованы для лечения хирургических инфекций. Вот лишь некоторые преимущества настоящих и будущих препаратов серебра созданных для лечения раневой инфекции.

1. Препараты серебра могут быть использованы для профилактики и лечения широкого спектра хирургических инфекций вызываемых грамположительными, грамотрицательными бактериями, а также грибковых поражений.
2. Практически полное отсутствие резистентности среди возбудителей хирургических инфекций.
3. Отсутствие системного действия при местном применении.
4. Возможность комбинировать с серебром в одном препарате различные антибактериальные средства.
5. Возможность комбинации с адъювантами для повышения степени пенетрации серебра в ткани.
6. Технологически допустимо выпускать препараты серебра для лечения ран в широком формате: крем, мазь, спрей, раствор, гидрогель, перевязочный материал.
7. Эффективность основного компонента местного препарата в концентрациях 0,5-2%.
8. Наличие данных за стимуляцию пролиферации и миграции фибробластов при контакте с низкими концентрациями серебра.
9. Местное противовоспалительное действие.

Следует также указать недостатки и нерешённые вопросы относительно подобных комбинированных препаратов.

1. Применение серебра однозначно показано лишь в первой фазе раневого процесса, как эффективного антисептика. Применение его во II и III фазах возможно следует ограничить из-за повышения риска цитотоксического действия.
2. Существует зависимость глубины пенетрации ионов серебра и степени экссудации в ране, особенно для хронических ран с избытком протеаз в экссудате. В таких ситуациях нанесение препарата без предварительного удаления экссудата и промывания раны физиологическим раствором уменьшает глубину проникновения Ag^+ .
3. Уменьшение размеров частиц серебра в препарате увеличивает эффект за счёт распространения в глубокие слои раны.
4. Различные местные препараты серебра практически являются несравнимыми, так как содержат оригинальные дополнительные компоненты (гиалуроновую кислоту, гепарин, сульфаниламиды и др.). существует дефицит информации по выбору оптимального препарата.
5. Кратность перевязок оптимальная для серебра не определена, большинство рекомендаций сводятся к 1-2 в сут.

Исходя из преимуществ и недостатков местных форм серебра можно попытаться дать клинические рекомендации по использованию их в хирургической практике. К сожалению, подкрепить большинство пунктов данными исследований с адекватным дизайном не получится ввиду недостатка последних. Основные рекомендации для хирургов сводятся к следующему.

1. Готовый перевязочный материал, содержащий серебро оптимально использовать для профилактики послеоперационных хирургических инфекций.
2. Препараты, содержащие серебро в виде крема, мази, спрея, гидроколлоида следует применять для лечения всех видов острых и хронических инфицированных ран в первой фазе раневого процесса.

3. Серебро в местной форме может быть назначено без учёта микробиологии раны, так как действует бактерицидно на всех основных возбудителей госпитальной и домашней раневой инфекции.
4. Перед нанесением препарата следует удалить избыток экссудата и промыть рану.
5. При распространённой местной инфекции, сложной форме раны, обильном экссудате следует увеличить кратность перевязок до 2 в сутки.
6. Среди комплексных препаратов серебра следует предпочесть комбинации Ag^+ с антимикробными веществами, например, сульфадиазином или сульфатиазолом, поскольку прочие дополнительные компоненты непосредственно не усиливают антимикробное действие являющееся основным для серебра в первой фазе раневого процесса.
7. В настоящее время ее стоит переоценивать противовоспалительное и иное, кроме антимикробного, действие местных форм серебра.

Заключение

Таким образом, одним из перспективных направлений применения серебра в хирургии является его активное внедрение в различные импланты для профилактики инфекций области хирургического вмешательства. Одним из первых таких примеров является силиконовый сердечный клапан с элементами из серебра. Широкому применению в кардиохирургии препятствует дефицит данных о влиянии металла на функцию фибробластов и реакции тканей вокруг такого клапана [19]. Значительное распространение серебро получает в центральных сосудистых катетерах. Показано, что покрытие из наносеребра препятствует росту микроорганизмов на 72 ч без каких-либо токсических влияний на носителя катетера [12]. Серебро рассматривается как замена или добавка к антибиотику в цемент при постановке эндопротезов суставов. 10 лет назад изучен 1% «серебряный» цемент на основе полиметилметакрилата [3]. Известно также применение серебра в стоматологии [20], диагностике некоторых видов карциномы [22], лечении рака [13], болезни Альцгеймера [7], травматологии и ортопедии [2] и в офтальмологии [18]. Скорее всего, серебро станет в ближайшем будущем не только распространённым средством лечения раневых инфекций, но и будет повсеместно встречаться в диагностике и лечении в различных отраслях медицины. Для местного лечения инфицированных ран, в настоящее время, целесообразно использовать препараты сульфитиазола серебра, которые имеют ряд преимуществ перед другими топическими препаратами серебра. Местное применение наночастиц серебра для лечения ран пока ещё ограничено и проигрывает по отношению цена/качество.

Литература

4. Привольнев В.В. Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в г. Смоленске по результатам анкетирования врачей // Доктор.Ру. – 2012. – Т.69, №1. – С. 65-70.
5. Привольнев В.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани Каракулина // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т.14, №2. – С. 118-132.
6. Alt V., Bechert T., Steinrücke P. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement // Biomaterials. – 2004. – N25. – P. 4383-4391.
7. Bhol K.C., Schechter P.J. Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis // Br. J. Dermatol. – 2005. – N152. – P.1235-1242.
8. Dibrov P., Dzioba J., Gosink K.K. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag^+ in *Vibrio cholera* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – N46. – P.2668-2670
9. Gupta A., Matsui K., Lo J.-F. Molecular basis for resistance to silver cautions in *Salmonella* // Nature Med. – 1999. – N5. – P.183-188.
10. Haes A.J., Hall W.P. A localized surface plasmon resonance biosensor: first steps toward an assay for Alzheimer's disease // Nano Lett. – 2004. – N4. – P.1029-1034.
11. Jung J.H., Oh H.C., Noh H.S. Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area // J. Aerosol. Sci. – 2006. – N37. – P.1662-1670.
12. Karlsmark T., Agerslev R.H. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers // J. Wound Care. – 2003. – N12. – P.351-354.
13. Kim J.S., Kuk E., Yu K.N. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // Nanomedicine. – 2007. – N3. – P. 95-101.
14. Kim K.J., Sung W.S., Suh B.K. Antifungal activity and mode of action of silver nano-particles on *Candida albicans* // Biometals. – 2009. – N22. – P.235-242.

15. Lackner P., Beer R., Broessner G. Efficacy of silver nanoparticles-impregnated external ventricular drain catheters in patients with acute occlusive hydrocephalus // *Neurocrit Care.* – 2008. – N8. – P.360-365.
16. Loo C., Lowery A., Halas N. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy // *Nano Lett.* – 2005. – N5. – P. 709-711.
17. Lu L., Sun R.W., Chen R. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication // *Antivir. Ther.* – 2008. – N13. – P.253-262.
18. Mani K.M.A., Seethalakshmi S., Gopal V. Evaluation of in-vitro anti-inflammatory activity of silver nanoparticles synthesised using piper nigrum extract // *J. Nanomed. & Nanotechnol.* – 2015. – N6. – P. 268-277.
19. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A. The bactericidal effect of silver nanoparticles // *Nanotechnol.* – 2005. – N16. – P.2346-2353.
20. Nadworny P.L., Wang J., Tredget E.E. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis // *Journal of Inflammation.* – 2010. – N7. – P. 13-19.
21. Tien D.C., Liao C.Y., Huang J.C. Novel technique for preparing a nano-silver water suspension by the arc-discharge method // *Rev. on Advanc. Materials Sci.* – 2008. – N18. – P. 750-756.
22. White R. J. An historical overview of the use of silver in wound management // *Br. J. Nursing.* – 2001. – N10. – P. 3-8.
23. Yamamoto K., Ohashi S., Aono M. Antibacterial activity of silver ions implanted in SiO₂ filler on oral streptococci // *Dent. Mater.* – 1996. – N12. – P. 227-229.
24. Zhou W., Ma Y., Yang H. A label-free biosensor based on silver nanoparticles array for clinical detection of serum p53 in head and neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Nanomedicine.* – 2011. – N6. – P.381-386.
25. Zou S.-B., Yoon W.-Y. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts // *Int. Wound J.* – 2013. – N10. – P.306-312.

Информация об авторах

Привольнев Владислав Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

Забросаев Валерий Степанович – кандидат медицинских наук, профессор, заведующий курсом хирургии ФДПО кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zabrosaev40@mail.com

Даниленков Николай Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fpksmolensk@gmail.com

УДК 613:616.9+618.2/.7

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АКУШЕРСКИХ СТАЦИОНАРАХ

© Авчинников А.В., Егоричева С.Д.

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

Резюме: Представлен обзор литературы отечественных и зарубежных авторов, посвященных вопросам этиологии и эпидемиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в акушерских стационарах. Показана актуальность проблемы данной группы инфекций в современном здравоохранении. Рассмотрены основные факторы риска развития ИСМП среди новорожденных и родильниц. Определены основные санитарно-гигиенические направления профилактики ИСМП в рамках эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, профилактика, родовспомогательные учреждения, новорожденные, гнойно-септические инфекции, больничная гигиена

HYGIENIC ASPECTS OF PREVENTION OF HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION IN MATERNITY HOMES

Avchinnikov A.V., Egoricheva S.D.

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

Summary: Review on publication and reports of Russian and foreign authors involving etiology and epidemiology of infections associated with health care service (HAI) in maternity hospitals is presented in the paper. Urgency of the problems is disclosed. The main risk factors for the development of HAI in newborns and postpartum are considered. The main sanitary areas of the HAI prevention as a part of epidemiological supervision are determined.

Keywords: hygiene, healthcare associated infections, prevention, maternity home, newborns, purent-septic infections, hospital hygiene

Введение

В настоящее время проблема профилактики и контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) сохраняет свою актуальность, т.к. отражает качество оказываемой населению медицинской помощи и причиняет значительный экономический ущерб здравоохранению страны [1, 16, 30]. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи - это термин, для обозначения группы инфекций, в котором отображается современное представление о внутрибольничных инфекциях в соответствии с международными подходами. Общим критерием для отнесения инфекций к ИСМП служит то, что их возникновение связано с оказанием медицинской помощи (лечение, диагностика, профилактика и т.п.) [15].

Наибольшее число ИСМП в РФ ежегодно регистрируется в родовспомогательных учреждениях и составляет 33,0 % от всех случаев данной группы инфекций. По-прежнему риск инфицирования госпитальными штаммами микроорганизмов остается высоким в отделениях новорожденных и недоношенных детей, отделениях реанимации и интенсивной терапии и согласно официальной статистике, частота ИСМП у новорожденных составляет 16,8%. Из общего числа гнойно-септических инфекций новорождённых (ГСИ) 93,8% выявлены в акушерских стационарах, 6% – в детских стационарах. Среди родильниц эта группа инфекций достигает 13,7%, из которых 99,7% выявляется в родовспомогательных учреждениях, остальные в стационарах хирургического профиля и прочих стационарах. Согласно выборочным исследованиям истинная заболеваемость ИСМП в учреждениях родовспоможения в несколько раз превышает официально зарегистрированную, нередко случаи сокрытия случаев заболеваемости среди новорожденных и родильниц [14].

В этиологической структуре заболеваемости новорожденных ИСМП наблюдается неуклонный рост стафилококков [13, 22]. При этом 42,5% приходится на внутрибольничные штаммы *St. Aureus* [3]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время среди новорожденных возрастает число инфекций, вызванных коагулозонегативными стафилококками, доля которых составляет 30% от общего числа возбудителей [7, 22]. Вызывает опасение изменение чувствительности к антибиотикам стафилококков, вызывающих данные инфекции [7, 28]. В то же время групповые случаи и вспышки ИСМП зачастую обусловлены грамотрицательными бактериями (*E. coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.), доля которых в структуре ГСИ составляет не более 25% [3, 12, 31]. По мере увеличения длительности пребывания в стационаре возрастает число детей с инфекциями, обусловленными дрожжеподобными грибами рода *Candida* с 35,9 % (с момента госпитализации) до 61,0% [2].

Основными нозологическими формами гнойно-септических инфекций новорожденных являются конъюнктивиты (29,2%-30,3%), пиодермии (23,5-37,8%), омфалиты (9,8%-16,3%) [3,11]. Удельный вес системных инфекций в среднем составляет 7,1%. В число прочих инфекций входят внутрибольничные пневмонии и ОРЗ, доля которых составляет около 10,4% [3, 20]. Кроме того, по результатам исследований установлено, что до 2/3 случаев внутриутробных инфекций следует отнести к ИСМП.

В структуре послеродовой заболеваемости у родильниц наиболее часто встречаются маститы, нагноения послеоперационной раны после кесарева сечения, послеродовый эндометрит [6].

К группам риска развития ИСМП среди новорожденных, по мнению ряда исследователей [18, 20, 26], относятся: недоношенные дети с малым гестационным возрастом (до 32 недель и показателях шкалы Апгар на 5-й минуте менее 5 баллов), особенно высок риск инфекций у детей с экстремально низкой массой тела (меньше 1000 г); наличие у новорожденных перинатальной патологии; перенесенные; дети от матерей, имеющих острые и хронические соматические и инфекционные заболевания, а также от матерей, перенесших во время беременности острые инфекции; родившиеся путем операции кесарева сечения; с врожденными аномалиями развития; с родовой травмой; с синдромом дыхательных расстройств; перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию или асфиксию в родах. Также необходимо учитывать незрелость иммунной системы новорожденных и детей раннего возраста в целом, что делает их особенно восприимчивыми к инфекциям, особенно вызванным полирезистентными внутрибольничными штаммами микроорганизмов.

Факторами риска развития ИСМП в акушерских стационарах являются: инвазивные лечебно-диагностические вмешательства (инъекции, трансфузии, сосудистые катетеры и мочевыводящих путей, забор крови, пункции, интубационные трубки и т.д.); сложное технологическое оборудование (аппараты искусственной вентиляции легких, ингаляторы и др.); длительный период госпитализации при различного рода осложнениях (более 7 сут.).

Состояние эпидемиологической обстановки в родовспомогательных учреждениях и больничная среда оказывает существенное влияние на скорость распространения ИСМП [26].

К гигиеническим факторам, способствующим развитию ИСМП в акушерских стационарах, относятся: недостаточное материально-техническое оснащение оборудованием, инструментарием, перевязочным материалом; недостаточный набор и площади помещений; перекрест технологических потоков; нарушения в работе приточно-вытяжной вентиляции; аварийные ситуации в водопроводной и канализационной системах; нехватка современных дезинфицирующих средств [5, 31].

При анализе микробиологических показателей окружающей среды в родовспомогательных учреждениях за 2014 г. было выявлено, что из 21 293 проб воздуха 2,2% не соответствуют санитарно-эпидемиологическим требованиям, из которых выделяется около 5,0% патогенных микроорганизмов и приблизительно 50,0% условно-патогенной микрофлоры. При исследовании материалов на стерильность в целом по России – 0,3% проб оказалось нестерильными, а число смывов, не соответствующих гигиеническим нормативам, составило 0,9% проб, из которых выделено 0,9% патогенной микрофлоры и 92,5% условнопатогенной. Во многих родовспомогательных учреждениях остается нерешенной проблема обновления стерилизующего оборудования. Оснащенность акушерских стационаров центральными стерилизационными отделениями (ЦСО) составила 81,8%. Акушерские стационары оснащены стационарными дезинфекционными камерами, из них пригодны к работе 96%, а также передвижными дезинфекционными камерами, из которых всего лишь 88% находятся в рабочем состоянии [14].

Кроме этого к факторам развития ИСМП относятся: переполненность стационара и возникающий при этом дефицит врачей и среднего медперсонала; нарушение цикличности заполнения палат;

несвоевременный перевод новорожденных в соответствующие лечебные учреждения; поздняя выписка родильниц и новорожденных [5, 6].

В настоящее время широко обсуждаются вопросы формирования резистентности госпитальных штаммов к антибиотикам. При этом, по мнению некоторых авторов, имеется корреляционная зависимость между устойчивостью возбудителей данных штаммов к дезинфицирующим средствам и антибиотикам, что является одной из важных причин широкого распространения и циркуляции данных штаммов, ведущих к ухудшению эпидемиологической ситуации и росту заболеваемости ИСМП [23]. Отсутствие микробиологического мониторинга приводит к поздней диагностике инфекций, неадекватной антимикробной терапии, недооценке эпидемиологической ситуации в отделении. [8, 9].

Одним из важных факторов, способствующих возникновению ИСМП, является несоблюдение и нарушение правил гигиены рук медицинским персоналом [24, 29, 31]. Многочисленными исследованиями доказано, что улучшение практики гигиены рук медицинским персоналом коррелирует со снижением частоты ИСМП. Несмотря на это, уровень соблюдения гигиены рук в родовспомогательных учреждениях остается крайне низким (в среднем 25,6%).

В современных условиях с 2011 г. в России действует «Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», которая определяет основные направления совершенствования национальной системы профилактики ИСМП.

Среди мероприятий по профилактике ИСМП необходимо более широкое внедрение организации работы роддомов по принципу «мать-дитя» (это позволяет добиться снижения заболеваемости новорожденных и матерей в 1,5-2 раза); ранняя выписка родильниц и новорожденных; наряду с традиционным патронажем новорожденных, необходимо отлажено организовать патронаж родильниц со стороны женской консультации, со своевременным выявлением послеродовых осложнений. Рост инфекционной и соматической патологии новорожденных является предпосылкой организации в каждом родильном доме отделения дневного пребывания беременных для целенаправленной профилактики инфекционной заболеваемости, снижения послеродовой и неонатальной инфекционной и соматической заболеваемости [6, 8, 21, 30].

Для внедрения системы профилактики ИСМП важно соблюдение принципов больничной гигиены медицинскими работниками в ходе их профессиональной деятельности. Больничная среда оказывает существенное влияние на степень распространения данной группы инфекций, поэтому существует необходимость создания особых гигиенических требований к архитектурно-планировочным решениям, микроклиматическим условиям, освещению, водоснабжению, вентиляции, организации питания, уборке помещений, удалению медицинских отходов, личной гигиене пациентов и медицинских работников, соблюдение поточности больных и здоровых лиц, пациентов и персонала, «чистых» и «грязных» технологических потоков [5, 17, 19, 26].

Важнейшим звеном системы эпидемиологического надзора за ИСМП является лабораторная диагностика и мониторинг возбудителей. Микробиологический мониторинг в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных является одним из ведущих методов оценки этиологии госпитальных инфекций в родовспомогательных учреждениях, что позволяет выявлять и контролировать этиологическую структуру инфекций новорожденных, вовремя корректировать антибактериальную терапию и контролировать таким образом антибиотикорезистентность. Кроме того, это дает возможность проводить динамическую оценку эпидемиологической ситуации в отделении и своевременно вмешиваться в эпидемический процесс с целью коррекции противоэпидемических мероприятий [2, 7, 9, 10, 25].

Таким образом, проблема профилактики ИСМП – это комплексная междисциплинарная задача, учитывающая медико-биологические, гигиенические, организационные и лечебно-диагностические аспекты.

В целом, для повышения эффективности мероприятий в области контроля ИСМП, следует внедрить в клиническую практику следующее: необходима оптимизация системы эпидемиологического надзора за ИСМП; активное внедрение современных перинатальных технологий, осуществление постоянного контроля за состоянием материально-технической базы, укомплектованностью кадрами, профессиональной подготовкой медицинских работников в области больничной гигиены, их ответственностью за качеством оказания медицинской помощи женщинам и новорожденным в акушерских стационарах; совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ИСМП; повышение эффективности дезинфекционных и стерилизационных мероприятий; разработка стратегии и тактики применения антибиотиков и химиопрепаратов; рационализация основных принципов госпитальной гигиены; оценка

экономической эффективности мероприятий по профилактике данной группы инфекций; развитие научных исследований в области гигиены, эпидемиологии и профилактики ИСМП.

Литература

1. Акимкин В.Г. Перспективные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // ЗНиСО. – 2014. – №6. – С. 23-27.
2. Баринов А.Л., Корначев А.С. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях патологии новорожденных на основе нового подхода к организации микробиологического мониторинга // ЗНиСО. – 2015. – №2. – С. 42-44.
3. Благоданова А.С., Шкарин В.В., Алексеева И.Г. и др. Проблема обеспечения безопасности новорожденных и родильниц в учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2010. – №5. – С.9-14.
4. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2013. – Т. 68, №1. – С.30-35.
5. Венцел Р.П. Внутрибольничные инфекции. – М.: Медицина, 2004. – 840 с.
6. Ковалева Е.П., Заргарьянц А.И. Принципы борьбы с внутрибольничными инфекциями и их профилактики в родовспомогательных учреждениях (Предложения к проекту новых санитарно-эпидемиологических правил) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т.51, №2. – С. 46-50.
7. Любасовская Л.А., Корниенко М.А., Припутневич Т.В. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика коагулазонегативных стафилококков, выделенных у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т.58, №3-4 – С.25-32.
8. Любимова А.В., Зуева Л.П., Пулин А.М., Александрович Ю.С. Основные компоненты инфекционного контроля в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных // Эфферентн. терапия. – 2010. – №3. – С. 91 - 97.
9. Любимова А.В., Зуева Л.П., Пули А.М., Сатосова Н.В. Микробиологический мониторинг в отделениях реанимации новорожденных // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2011. – Т.60, №5. – С. 25-29
10. Любимова А.В., Техова И.Г., Осмирко Т.В., Шаляпина Н.А.. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в учреждениях родовспоможения // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т.74, №1. – С. 10.
11. Маркович Н.И., Сергеев В.И., Шарафутдинов Р.Р. Экономический ущерб от ведущих внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2010. – Т.52, №4. – С. 4-8.
12. Маркович Н.И., Сармометов Е.В., Вспышка синегнойной инфекции среди новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т.52, №3. – С. 5-10.
13. Медведева В.В., Богданова О.Ю. Заболевания новорожденных и родильниц за 10 лет с 2000-по 2010 гг., вызванные бактериями рода Стафилококк, вида St. Neamolyticus в г. Мончегорске Мурманской области // ЗНиСО. – 2011. – №9. – С. 8-13.
14. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 206 с.
15. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2011. – Т.61, №6. – С. 55-61.
16. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2011. – №1. – С. 4-7.
17. Руководство «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в акушерских отделениях / стационарах». – М., 2012. – С. 184.
18. Самодова О.В., Назаренко С.Ю., Петрова Е.Г., Титова Л.В. Внутрибольничные инфекции в многопрофильной детской больнице: превалентность, структура, факторы риска // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т.52, №3. – С. 18-22.
19. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».
20. Сергеев В.И., Гусманов П.С., Хохряков Р.В. и др. Стандартное эпидемиологическое определение случая и факторы риска внутрибольничной пневмонии доношенных и недоношенных новорожденных // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2012. – №2. – С. 4-8.

21. Сергевнин В.И., Зуева Н.Г., Маркович Н.И., Варецкая Т.А. Роль совместного пребывания новорожденного и родильницы в послеродовой палате акушерского стационара в формировании кожного микробиоценоза ребенка и профилактике гнойно-септических инфекций // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т.51, №2. – С. 51-54.
22. Сергевнин В.И., Маркович Н.И., Зуева Н.Г. Гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц: современные эпидемиологические особенности, пути оптимизации эпидемиологического надзора и контроля // Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – №3. – С. 32-35.
23. Сергевнин В.И., Клюкин Т.В., Волкова Э.О. Приобретенная устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам // ЗНиСО. – 2013. – №7. – С. 35-37.
24. Техова И.Г., Любимова А.В., Васильев К.Д. Обоснование необходимости переработки руководства по гигиене рук в России // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т.74, №1. – С. 25.
25. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благоданова А.С., Разгулин С.А. Принципы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями // Дезинфекц. дело. – 2010. – №1. – С.46-50.
26. Щербо А.П. Больничная гигиена. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 484 с.
27. Gabriel L., Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review // J. Hospit. Infect. – 2014. – V.88, N1. – P. 12-21.
28. Lee H., Kim E., Choi C. et al. Outbreak among healthy newborns due to a new variant of USA300-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // J. Hospit. Infect. – 2014. – V.87, N1. – P. 145-151.
29. Rosenthal V.D., Lynch P., Jarvis W.R. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium members. Socioeconomic impact on device-associated infections in limited-resource neonatal intensive care units: findings of the INICC // Infection. – 2011. – V.39, N5. – P. 439-450.
30. Rosenthal V.D., Jarvis W.R., Jamulitrat S. et al. International Nosocomial Infection Control Members. Socioeconomic impact on device-associated infections in pediatric intensive care units of 16 limited-resource countries: international Nosocomial Infection Control Consortium findings // Pediatr. Crit. Care Med. – 2012. – V.13, N4. – P. 399-406.
31. Walker J., Jhutti A., Parks S. et al. Investigation of healthcare-acquired infections associated with *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in taps in neonatal units in Northern Ireland // J. Hospit. Infect. – 2013. – V.86, N2. – P. 16.

Информация об авторах

Авчинников Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

Егоричева Светлана Денисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgma.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(091)

ЭТИМОЛОГИЯ И СЕМАНТИКА НЕКОТОРЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ

© Агафонов А.Н.

ОГБУЗ «Поликлиника №4», Россия, 214025, Смоленск, ул. Нормандия-Неман, 37

Резюме: В статье обозначены основные лексические пласты медицинской терминологии: общеиндоевропейский и старославянский, латинский и древнегреческий, а также пласт неологизмов и иностранных заимствований. Упомянуты исторические события, положившие начало внедрению в русский язык и систематизации античной медицинской терминологии. Проведен подробный анализ этимологии и семантики медицинских терминов славянского происхождения в разделах анатомии, внутренних болезней, эпидемиологии, дерматологии и психиатрии. Рассмотрены различные смысловые концепции отдельных лексем, стилистических фигур речи и устойчивых выражений, принадлежащих сфере медицины.

Ключевые слова: медицинская терминология, латинский язык, старославянский язык, этимология, эвфемизмы

ETYMOLOGY AND SEMANTICS OF SOME MEDICAL TERMS

Agafonov A.N.

RSBI of the Public Health «Clinic N4», Russia, 214025, Smolensk, Normandy-Neman St., 37

Summary: The article outlines key lexical layers of medical terminology: Indo-European and Old Church Slavonic, Latin and Greek, as well as formation of neologisms and foreign borrowings. Historical events that initiated introduction and systematization of ancient medical terminology in the Russian language are also provided in this paper. Detailed analysis of etymology and semantics of Slavic medical terms relating to sections of anatomy, internal disease cases, epidemiology, dermatology and psychiatry is given in the study. Different semantic concepts of individual lexemes, stylistic figures of speech and sustainable expressions to the field of medicine were also analyzed in this article.

Key words: medical terminology, Latin language, old Slavonic language, etymology, euphemisms

Введение

Свод медицинской терминологии в русском языке представлен тремя разнородными по своему происхождению пластами. Первый ведет свою родословную от общеиндоевропейского и старославянского диалектов. Некогда самый крупный и заметный, за последнее тысячелетие он истончился и потерял свою былую полноту. Обширная часть славянских терминов к настоящему времени утратила свою значимость настолько, что в лучшем случае стала восприниматься лишь в качестве художественных народных синонимов к современным определениям, а в худшем – их смысл и вовсе остался понятен не врачам, а только лингвистам.

Второй пласт аккумулирован двумя языками античного мира: греческим и латинским. Его проникновение началось еще в X в. во времена сближения Древней Руси с Византией и чрезвычайно активно продолжилось в Петровскую эпоху, в первую очередь посредством обучения анатомической и хирургической терминологии на латинском языке в госпитальной медико-хирургической школе, учрежденной в 1707 г. и руководимой Н.Л. Бидлоо.

М.В. Ломоносов, принимая участие в создании первого в России анатомического атласа, писал: «Для терминов во многих науках: в физике, в химии, в астрономии, и особливо в анатомии, в ботанике и во всей медицине греческий язык весьма надобен».

Многое сделали для систематизации и внедрения медицинской терминологии на основе античных языков первый в России профессор анатомии А.П. Протасов, врач-просветитель Н.М. Максимович-Амбодик. Великий русский хирург Н.И. Пирогов, выдающийся фармацевт И.Е. Дядьковский, которые писали некоторые свои работы целиком на латинском языке.

Впрочем, встречались и крайние языковые пуристы. Таким, например, был В.И. Даль, составитель «Толкового словаря живого великорусского языка» и врач по образованию. Однако его усилия по сбережению языкового наследия в разделе медицинской терминологии не увенчались успехом. Предлагаемые им термины еще в XIX в. уверенно вошли в разряд архаизмов.

Но XIX в. стал и временем заката «языка ученых». К концу века латынь повсеместно уступила национальным языкам свою роль международного научного и книжного общения. Единственной областью знаний, верной латыни, осталась медицина с ее предметами: анатомией, гистологией, эмбриологией, микробиологией, фармакологией да и клиническими дисциплинами.

Таким образом, с истощением ресурса «мертвых языков» – древнегреческого и латинского начал формироваться третий пласт медицинской терминологии, состоящий из неологизмов и иностранных заимствований. В этом, самом молодом слое, порой обнаруживаются термины, слабо понимаемые лицами, не связанными напрямую с научной деятельностью: гендерный, аддитивный, валидный. А порой и вообще мало кем понимаемые: прецизионный, экспекторация, ретенция. Конечно, данный аспект можно было бы отнести к так называемой «болезни роста», если бы он не противоречил самому определению понятия «термин». Основная функция термина (лат. terminus – предел, граница) заключается в том, чтобы однозначно и точно выражать соответствующее научное понятие [14]. В статье будут рассмотрены преимущественно слова из первого терминологического пласта.

В русском языке за привычными лексемами порой прячутся смыслы, совершенно не замечаемые нами. Так, казалось бы, беспредметное «спасибо» происходит от «Спаси Бог». Но и с этим не так все просто. Староверы избегают этого выражения, потому что видят в нем «спаси бай» и усматривают в «бай» название языческого бога [11]. Бай, он же Баян, он же Баюн – древнеславянский бог теологов [1]. Общеизвестно современное значение слова «стерва». В последнее время некоторые дамы даже называют так самих себя, придавая этому слову положительный оттенок и, очевидно, подразумевая особь женского пола, умеющую жить и заботиться о себе. Нужно заметить, что так величают себя они совершенно напрасно. Определить первоначальное значение слова «стерва» можно по сохранившему свой исходный смысл «стервятнику» – птице, питающейся стервами, то есть стервом, то есть падалью [13].

Переходя непосредственно к медицинской тематике, начнем с исконно русского слова «врач». Оно происходит от глагола «врать», но не в смысле лгать, а ворчать, ворожить, много говорить [9]. Словом «врач» у некоторых славянских народов называли колдунов и прорицателей.

Как видно, старославянские врачи применяли в своей практике канон, установленный отцом медицины Гиппократом, – лечили словом. В связи с этим хочется упомянуть оригинальную версию слова «галиматья». Происходит от французского «galimatias» – путаница, вздор, возможно произошедшего от имени парижского врача Галли Матье, который, не доверяя достижениям фармакологии своего времени (XVII в.), также предпочитал лечить своих пациентов словом. А именно шутками и каламбурами. Сначала он писал их на обратной стороне рецептов, как дополнение к лекарству, а потом, оценив чудодейственную силу смеха, и на лицевой стороне вместо лекарства. При этом в заголовке он указывал свое имя.

Несколько реплик касательно анатомии. Голень – первоначально голая часть дерева от конца ствола до ветвей. Берцовая кость – берцо – свая для укрепления рыболовной снасти. Веко – крышка туеса или лукошка [9]. Зрачок – зрак – образ, облик, изображение [10]. Ресница – бахрома на платье [11].

Живот – имелось 3 значения слова: жизнь, часть тела, имущество. Что касается содержимого брюшной полости, то часть терминов перекочевала в анатомию из кулинарии. Кишечник – кишка – колбаса [10]. Печень – печенка, жаркое [11]. А требуха, требух – это чересчур рьяный поклонник кулинарии – обжора, жадный человек [13].

Мизинец – младший сын, меньшей брат [10].

О жидкостях человеческого тела. Оставим в покое «кровь» и «лимфу». Значение и звучание первого старославянского слова оставалось без изменений на протяжении многих столетий. Второе мало интересует нас по факту своего происхождения от латинского «lympha» – чистая вода. Остановимся на «моче». Этимология слова хотя и «подмочена», но имеет смысл, не совсем совпадающий с его настоящим значением. В разных областях славянского мира мочой определяли дождливую погоду, ненастье, сырое, болотистое место и даже обмакнутый кусок хлеба [10].

«Жилы» понимались двояко. С одной стороны, это сухая жила, сухожилие – часть связочного аппарата. С другой – сосуд или посуда, наполненная жидкостью. Термин «мускул» или «мышца»

настолько интересен, что ради него мы сделаем исключение и посетим свод латинской терминологии. Латинское слово *mus* обозначало грызуна – мышшь, уменьшительное *musculus* стало обозначать мышцу. В начале XVIII в. термин был заимствован, и в русском языке методом калькирования появился «мускул». Но, понимая изначальный смысл латинского термина, подразумевающего «мышиную природу», возможно, самим автором перевода, возможно, его последователями был введен и исконно русский термин – мышца – от слова «мышшь» или «мышка». Возникает резонный вопрос – какая связь между грызуном и частью человеческого тела? На этот вопрос отвечает этимолог А.Г. Преображенский: «Название мышцы было перенесено на мускулистые части человеческого тела в те времена, когда человеку сокращение мускулов, особенно на руках, которые были более обнажены, и которые каждый чаще всего мог у себя наблюдать, представлялось мышью, бегающей под кожей». Остается заметить, что термины как «*musculus*», так и «мышца» изначально обозначали именно мышцы рук, и еще уже – только бицепс – двуглавую мышцу плеча. Во-первых, трудно представить какую-то другую мышцу, вызывающую подобную зрительную ассоциацию, а во-вторых, подмышечная область – это область, спрятанная именно под «мышкой», т.е. под бицепсом.

Похожее положение с термином «копчик» (лат. *соссух*). Латинские определения некоторых видов кукушек: *Сегсососух* – длиннохвостая кукушка, *Chrysosосух* – бронзовая кукушка, *Сарососух* – земляная кукушка. Таким образом, копчик у древних латинян – это кукушка, точнее ее клюв. В России гнездится кобчик – мелкая хищная птица из рода соколов. И у кукушки, и у кобчика клюв заканчивается острым крючком. Визуальная аналогия с копчиком очевидна.

Крестец. Сомнительно, чтобы пять сросшихся между собой позвонков кому-нибудь напоминали крест. Но латинское «*sacrum*» – крестец происходит от «*sacral*» – сакральный, «*sacris*» – священный. Действительно, известно, что во многих древних культурах крестец почитался священной костью. А что может быть более свято, чем символ веры? В христианской культуре России это крест, или уменьшительно – крестец.

О клинической практике. Общее наименование болезни: боль, хворь, хвороба, хиретье, хилина, скорбь, недужина. Интересно, что в этот синонимический ряд на полных правах включалось слово «труд». В этом последнем определении болезни очевидно прослеживается следующая модель: «тяжелый труд – страдание – болезнь», так же аналогично «страда – страдание» [4]. «Напасть» от «нападение» была более близка к «мору, поветрию», т.е. эпидемии. Термин «поветрие», подразумевающий распространение болезни воздухом, по отношению к инфекциям, передающимся воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем, весьма удачен и точен.

Любопытно применение эвфемизмов (эвфемизм – слово или выражение, заменяющее другое, неудобное для данной обстановки или грубое, непристойное, например «уснул последним сном» вместо «умер», «неумен» вместо «глуп» [8]) и табуистических названий по отношению к некоторым болезням, в первую очередь способом вызывать эпидемии. Так оспу «оспицу, воспицу» называли Гостыца Ивановна, Бабушка и Матушка Оспа. Мало того, в ряде деревень при появлении оспы пекли блины, несли их в дом больного, кланялись больному в ноги и просили Оспу Ивановну смилостивиться [5]. Эти наивные приемы являлись свидетельством полной беспомощности перед лицом страшной болезни.

Сестры лихорадки – «радоваться злу», или лихоманки – «манить зло», они же трясовицы, кумы, барыни [4, 10]. Сестер двенадцать, одна злее другой, каждая имеет свое имя, отражающее патологический процесс, являющийся причиной или следствием повышенной температуры тела.

Впрочем, персонификация болезни вряд ли явление уж столь архаичное. До сих пор по отношению к одной грозной инфекции мы пользуемся названием – «азиатская гостыя». А чума по сей день изображается на картинах и в кинематографе в виде коварной, уродливой женщины.

По отношению к лихорадкам существовали и другие названия: огонь, огневица, огневая болезнь, жар, жегавица. Широкое распространение получило определение «горячка» [6]. Горячки бывали родильными, желчными, гнилыми или тифозными и еще белыми. Известно, что алкогольный делирий сопровождается повышением температуры тела, но почему он белый – остается загадкой.

Еще примеры эвфемизмов: атопический дерматит или золотуха – «божье», приступ подагры – «гостец». Одни авторы полагают, что название эпилепсии – «родимец» является строгим табуистическим названием черта [11]. В этом случае оно происходит от прилагательного «родимый» в значении «родной, родственной». Однако, по мнению других, «родимец» или «родимчик» – это «родимая боль», привязавшаяся с рождения [6]. Факт высокой распространенности эпилептиформных припадков у детей на фоне родовых травм и различных инфекций в XIX в. раскрывает в «Семейной хронике» С.Т. Аксаков: «...оказалось только, что он (младенец) на четвертом месяце своей жизни не вынес самого легкого детского припадка —

младенской, или родимца, которому редкий из грудных детей не бывает подвержен». Синонимы «младенская или детинец» также говорят в пользу второй версии происхождения термина «родимец».

Общее наименование для всех внутренних болезней – «грыжа». Для тех же болезней, сопровождающихся приступами боли – «дна» [4, 9]. Термин краток и не имеет в современном языке никакого представительства. Омонимом к данному слову в старославянском являлась «матка женщины». Существовала ли связь между этими двумя понятиями? Нами она не установлена, кроме того неоспоримого факта, что в старославянском языке названия большинства патологий связывались с женским родом.

Расстройство желудка – «понос, дристуха, черевуха». Болезни сердца, легких, одышка – «подушина, грудница, запышка» [4]. Нужно признать некоторую общность и неопределенность старославянской терминологии, отражающей заболевания, скрытые внутри тела. Другое дело патологические процессы, доступные внешней визуализации – в первую очередь болезни кожи.

Кожа – от «коза», т.е. «козья кожа или шкура» – не воспринималась как часть человеческого организма [10]. Кожный покров нашего тела определялся как «плоть» – слово более чем живое и поныне, но получившее более широкое толкование.

Сыпи – «сыпня, бабуха, лопуха, ветрянка, летучий огонь, гвоздуха, краснуха, корюха, корь, черемнуха, царевница, обмет, цвет». Как видно, некоторые из синонимов сыпи в современной классификации болезней приобрели статус конкретных нозологических единиц. А «цветение новорожденных», являющееся фразеологизмом (фразеологизм – устойчивое выражение с самостоятельным значением, близким к идиоматическому [8]) к неонатальному цефалическому пустулезу, охотно употребляется врачами и сегодня.

Опухоли – «болоно, гвиль, гуля, задубье, желвак, скула». В современном языке имеем парную скуловую кость и группу жевательных мышц, которые в напряженном состоянии иногда именуют желваками. Мозоли – «мозля, болозни». Фурункулы – «веред, болячка, барин, нарыв, чирей, огневик, змеевик, пудря, балдырь, волдырь». Чесотка – «почесуха, свербез, свороб, нуда, короста». Второе значение коросты – сухая корочка, образующаяся на заживающей ране, язве. т.е. струп. Острое гнойное воспаление волосяного мешочка ресницы – «ячмень, песьяк, сучий сучок» [4, 11, 12].

Использование сравнительных определений зоологического происхождения, как отражение страдания в картине целостного мировосприятия, было весьма характерно. Некоторые из этих определений также используются до сих пор: стенокардия – «грудная жаба», абдоминальная ишемическая болезнь – «брюшная жаба», синдром раздраженного кишечника – «медвежья болезнь», туберкулез кожи – «волчанка», гнездная алопеция – «лисья болезнь», эпидемический паротит – «свинка», туберкулез – «собачья старость», расщепление неба – «волчья пасть», незарращение верхней губы – «заячья губа», подмышечный гидроаденит – «сучье вымя», кожный лишай – «воронья лапа». Заметно, что и эти названия отражают либо однозначно визуализируемые болезни, либо проявляющие себя жестоким болевым синдромом.

Другую яркую страницу творческой народной фантазии раскрывает психиатрия. В эпоху Средневековья в России отношение к душевнобольным в отличие от Западной Европы всегда было не только терпимым, но и уважительным и со стороны простого народа, и со стороны высшей знати. Известен исторический эпизод. В январе 1570 г., учинив кровавую расправу в Новгороде, царь Иван Грозный отправился в Псков. Весть о новгородских событиях уже дошла до псковичей, и они готовились к смерти. Но перед въездом в город царя встретил городской юродивый Никола. Он протянул Ивану кусок говядины. «Сейчас пост, и я не ем мяса», – произнес царь. «Верно, ты человеческим мясом питаешься», – отвечал юродивый [15].

Нетрудно предположить, что сотворил бы Грозный царь с человеком, дерзнувшем бросить ему в лицо подобное обвинение, если бы человек этот не был юродивым, и значит – Божьим. Однако Иван никак не обидел Николу, не тронул он никого и из псковичей.

Кто же такой юродивый? Это безумный, божевольный дурачок, отроду сумасшедший; народ считает юродивых Божьими людьми [2]. Термин происходит от «юрод, урод, уродец» – рожденный калекою, не по образу себе подобных. Высокохудожественен и наполнен глубоким смыслом эпитет, коим в народе величали юродивого – божевольный. С одной стороны божевольный – значит одержимый припадками, своевольный, страстный до безрассудства, крикливый, беспокойный. Но с другой. – это выразитель Божьей воли [7]. «Ибо Господь, кого любит, того наказывает; бьет же всякого сына, которого принимает. Если вы терпите наказание, то Бог поступает с вами, как с сынами. Ибо есть ли какой сын, которого бы не наказывал отец?» (К Евреям 12:6-7).

Не следует также забывать, что и в христианские века духовная культура славян в той или иной мере была пронизана элементами язычества. У нас нет возможности судить о практиках славянских волхвов. Но шаманизм, существовавший с язычеством славян примерно в одно время и на сопредельных территориях, жив до сих пор. Хорошо известна так называемая «шаманская болезнь», вызываемая наркотическими средствами и заключающаяся в периодах временного безумия, галлюцинациях. Все исследователи, наблюдавшие камлания шамана, были поражены сходством отдельных его моментов с эпилептическими или истерическими припадками [3].

«Быть не в своем уме или не в своей памяти, или не в своем рассудке» означало, в первую очередь, людей, не живущих самостоятельно и не способных к труду по причине возраста, т.е. стариков и детей. Употребление данного выражения по отношению к психически больным людям является его расширенным значением.

Безумный – «безглазый, безмозглый, безголовый, беспонятный, бестолковый». Чаще употреблялось для обозначения временной потери сознания, а также для обозначения людей психически здоровых, но глупых, безрассудных. Выжить из ума – значит потерять рассудок в старости. Сойти с ума – «отойти от ума, выйти из ума, тряхнуться умом, подвинуться головой, повредиться в уме, тронуться, спятить, рехнуться, помешаться» – сделаться психически больным, находясь прежде в здравом рассудке. Вместе с тем употребляется для обозначения необдуманных поступков. Синонимичные выражения «сбрести с ума, совершить сумасбродство» еще больше отступают от основного значения психического заболевания в сторону определения диких и бестолковых свершений [7]. К последнему относится также термин «шалый» – шалить, ошалеть, беситься, сходить с ума [12].

Изумиться – также потерять рассудок, выйти из ума, в отличие от современного значения слова – удивиться. Примечательно, что определение «Божий человек» не применялось к лицам с приобретенной, не врожденной психической патологией. Дурак – глупый человек, тупица, непонятливый, безрассудный, малоумный, юродивый, шут [2]. Как видим, этот самый краткий по произношению и самый широкий по пониманию термин включает в себя чуть не весь сонм понятий поведенческих и психических отклонений.

Это единственное существительное в вышеприведенном ряде старославянских характеристик душевной патологии. Основное количество «нозологических единиц» переведено в разряд прилагательных, или содержащих глаголы словосочетаний. Само слово «дурак», обращаясь в прилагательное «дурной, дурацкий», утрачивает свой изначальный смысл и воспринимается в разумении «плохой, нехороший». Примечательно, что приведенная «классификация» без четких границ, с двояко понимаемыми формулами, с явной тенденцией к эвфемизации.

Заключение

Ф.М. Достоевский, будучи убежденным славянофилом, советовал своим друзьям лечиться не у русских врачей, а у приезжих немецких эскулапов. По каким-то известным ему причинам гений мысли доверял иностранным целителям больше, чем своим соотечественникам. Бесспорно, целесообразность, особенно касающаяся собственного здоровья, всегда одержит верх над мировоззренческими концепциями. В названии нашей статьи, посвященной славянскому языкознанию, из пяти слов четыре имеют греко-латинское происхождение. Что делать? Использование общепринятых терминов в современном языке более целесообразно.

Лексика и фразеология минувших веков стала уделом любителей чистой русской словесности; обширная и сложная в понятийном отношении система современных медицинских терминов – достоянием врачебной доктрины. Обособление и антагонизм этих двух групп вряд ли полезен и уместен. Мысль о том, что культурным человеком можно называть себя, лишь зная историю своего народа, своей страны, своего языка, банальна, но от своей неоригинальности вовсе не лишена смысла.

Литература

1. Бычков А.А. Мифы древних славян. – М.: Вече, 2001 – 400 с.
2. Даль В.И. Иллюстрированный толковый словарь русского языка. – М.: Эксмо, 2007 – 288 с.
3. Ксенофонов Г.В. Культ сумасшествия в урало-алтайском шаманизме. – Иркутск, 1929 – 20 с.
4. Меркулова В.А. Народные названия болезней I // Этимология. – 1967. – С. 158-172.
5. Меркулова В.А. Народные названия болезней II // Этимология. – 1970. – С. 143-206.

6. Меркулова В.А. Народные названия болезней III // Древнерусский язык. Лексикология и лексикография // М.: Наука, 1980. – С. 168-185.
7. Меркулова В.А. Народные названия болезней IV // Этимология. – 1986 – 1987. – С. 140-152.
8. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. – М.: Азъ, 1995. – 928 с.
9. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.1. – М.: Прогресс, 1986. – 576 с.
10. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.2. – М.: Прогресс, 1986. – 672 с.
11. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.3. – М.: Прогресс, 1987. – 832 с.
12. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. Т.4. – М.: Прогресс, 1987. – 864 с.
13. Черных П.Я. Историко-этимологический словарь современного русского языка. Т.2. – М.: Русский язык, 1999. – 560 с.
14. Чернявский М.Н., Тверковкина Е.П., Окатова Л.М. и др. Латинский язык и основы медицинской терминологии. – Минск: Вышэйшая школа, 1989. – 352 с.
15. Школьник Ю.К. История России. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.

Информация об авторе

Агафонов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-терапевт ОГБУЗ «Поликлиника №4», г. Смоленск.
E-mail: andrey.agafonoff@yandex.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. 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 10-15 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 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 (500-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов. Ключевые слова – от 5 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- 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) – могут быть введены в электронный текст статьи. 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 допускаются*. 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

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Название литературных источников приводится без сокращений.

Пример для статьи 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.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов 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.

Пример для патента:

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В., Шашмурина В.Р., Правдивцев В.А. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение № 2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24.

Пример для интернет-публикации:

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>

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 рецензированию. 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.

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 инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

huroxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных
материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

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.