

ISSN 1609-1175

# Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2016, № 4

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

Основан в 1997 году  
Выходит один раз в три месяца



Издательство  
МЕДИЦИНА ДВ

**Главный редактор В.Б. Шуматов**

**Редакционная коллегия:**

*Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева, А.В. Ларюшкина (отв. секретарь), Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, П.А. Лукьянов, В.Н. Лучанинова, В.И. Невожай, В.А. Невзорова, К.В. Стегний, Л.В. Транковская (зам. главного редактора), В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин*

**Редакционный совет:**

*А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Ю.Ю. Первов, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, И.Е. Чазова (Москва), Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baochang (КНР)*

**Научный редактор О.Г. Полушин**

Ответственные редакторы номера *Т.А. Шуматова и Т.Г. Васильева*

**Тихоокеанский медицинский журнал, 2016, № 4 (66)**

Октябрь–декабрь 2016 г.

Решением президиума ВАК Минобрнауки России включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIDRARY.RU

**Учредители:**

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),  
Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),  
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),  
Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

**Редакция**

**«Тихоокеанского медицинского журнала»:**

690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4  
Тел./факс: +7 (423) 245-56-49

*Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-13584 от 20.09.2002 г.*

Издатель Тихоокеанский государственный медицинский университет  
690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2  
Тел./факс: +7 (423) 242-97-78

Главный редактор В.Б. Шуматов  
Зав. редакцией Т.А. Кожевникова  
Редактор И.М. Забавникова  
Технический редактор Е.С. Аношина  
Корректор И.М. Луговая

Подписано в печать 25.11.2016 г.  
Отпечатано 21.12.2016 г.  
Печать офсетная. Формат 60×90/8  
Усл. печ. л. 13. Заказ № 248.  
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»  
690062, Владивосток, ул. Днепровская,  
426, тел.: +7 (423) 230-23-06

**Цена свободная**

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://vgmu.ru>  
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://vgmu.ru>

## Обзоры

Порсева В.В., Шилкин В.В.  
Нейроны пластинки X спинного мозга ..... 5

Невожай В.И., Апанасевич В.И.  
Хирургическое лечение рака молочной железы:  
история и современные тренды ..... 11

Толстенюк И.В., Флейшман М.Ю., Слободенюк Е.В.  
Влияние глипролинов на процессы  
язвообразования в эксперименте ..... 14

## Лекции

Стоник В.А.  
Некоторые результаты и тенденции  
развития исследований морских  
биологически активных метаболитов ..... 16

## Оригинальные исследования

Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Ни А.Н.,  
Катенкова Э.Ю., Приходченко Н.Г., Григорян Л.А., Егорова С.В.  
Совершенствование диагностики аллергии к белкам  
коровьего молока у детей грудного возраста ..... 19

Цыпкина Г.И., Григорьева Н.В., Луценко Г.А., Петрова О.В.  
Некоторые иммунологические механизмы  
невываивания беременности и бесплодия  
при поллинозе и возможные пути их коррекции ..... 22

Клочкова О.И., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Погорелова И.В.,  
Старцева М.С., Переломова О.В., Воробьева Е.Ю.  
Проявление инерционности работы мозга по спектральной  
функции вызванной электромагнитной активности ..... 26

Васильева Т.Г.  
Муковисцидоз в Приморском крае:  
достижения и проблемы ..... 30

Сиповский В.Г., Лебедев К.И.  
Структура первичных гломерулопатий среди взрослого  
населения Северо-Западного федерального округа России... 35

Лукьяненко К.С., Апанасевич В.И., Лагурева А.В.,  
Плотникова О.С., Панкратов И.В., Рудюк В.П.,  
Стебунов Л.С., Чернобаев А.А., Лукьянов П.А.,  
Давыдова В.Н., Медков М.А., Кустов В.В., Темченко В.В.  
Возможность генерации вторичного ионизирующего  
излучения на наночастицах оксида тантала при лучевой  
терапии злокачественных новообразований ..... 38

Ковальчук В.К., Ямилова О.Ю., Саенко А.Г., Семанов Е.В.,  
Переломова О.В.  
Территориальный анализ фактического питания  
подростков в Приморском крае ..... 40

Колесникова С.М., Ступак В.С., Плющенко В.Н.  
Многолетнее исследование младенческой смертности  
на территории Хабаровского края ..... 46

Богачевская С.А., Пчелина И.В., Богачевский А.Н.,  
Бондарь В.Ю.  
Заболеваемость болезнями системы кровообращения  
населения России и Дальневосточного федерального  
округа к 2016 году ..... 49

Винокурова И.Г., Давидович И.М., Процык О.М.  
Артериальная ригидность и цереброваскулярный  
кровооток у людей молодого возраста на ранних стадиях  
гипертонической болезни: влияние курения табака ..... 53

Чепурнова Н.С., Маркелова Е.В., Тулупова М.С., Волчкович Л.Г.  
Новые диагностические и прогностические маркеры при  
герпетической и хламидийно-герпетической инфекции ..... 57

Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И.,  
Гвоздев И.И., Петрова М.М.  
Особенности респираторного взрыва и метаболизма  
нейтрофилов крови у больных с разной чувствительностью  
к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном  
синдроме ..... 61

Кадыров Р.В., Ковалев И.А., Ильина И.С.  
Психическая травма раннего возраста и психологические  
характеристики личности наркозависимых ..... 66

## Наблюдения из практики

Дорошенко К.В., Цулик И.С., Марухно Н.И.  
Диагностика болезни Крона в детском возрасте ..... 70

## Организация здравоохранения

Каминский Ю.В.  
Наше здравоохранение: факты и размышления:  
из дневника ректора ВГМИ/ВГМУ 1984-2007 гг. .... 73

Кривелевич Е.Б., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И.,  
Транковская Л.В.  
Оценка эффективности кадрового ресурса  
региональной фтизиатрической службы ..... 77

Волчкович Л.Г., Кибасова М.В., Косянчук Т.В.  
Опыт физической реабилитации детей  
после оперативного лечения сколиоза ..... 81

Манеева Е.С., Елисеева Е.В.  
Клинико-экономический анализ номенклатуры  
лекарственных препаратов, предназначенных  
для льготного обеспечения отдельных категорий граждан ... 84

Масляков В.В., Смирнова Т.В., Левина В.А., Зепи И.В.  
Медико-социологический анализ мотивационно-  
профессиональных характеристик медицинских сестер  
отделения паллиативной помощи ..... 87

Осмоловский Д.С., Осмоловский С.В.  
Оптимизация организационных технологий  
комплексной реабилитации детей с ограниченными  
возможностями жизнедеятельности ..... 90

## Педагогика

Асриян О.Б.  
Комплаенс как результат коммуникативной  
компетентности врача ..... 93

## Некрологи

Памяти Юрия Валентиновича Каминского ..... 98

Памяти Владимира Александровича Петрова ..... 99

Reviews	
<i>Porseva V.V., Shilkin V.V.</i>	
Neurons of spinal lamella X.....	5
<i>Nevozhay V.I., Apanasevich V.I.</i>	
Surgical treatment of a breast cancer: history and trends.....	11
<i>Tolstenok I.V., Fleyshman M.Yu., Slobodenyuk E.V.</i>	
The impact of glyprolines on processes of ulceration in the experiment .....	14
Lectures	
<i>Stonik V.A.</i>	
Some results and new trends in the development of studies on marine biologically active metabolites.....	16
Original Researches	
<i>Shumatova T.A., Shishatskaya S.N., Zernova E.S., Ni A.N., Katenkova E.Yu., Prikhodchenko N.G., Grigoryan L.A., Egorova S.V.</i>	
Improving the diagnosis of cow's milk protein allergy in infants.....	19
<i>Tsyvkina G.I., Grigoreva N.V., Lutsenko G.A., Petrova O.V.</i>	
Immune mechanisms of miscarriage and infertility at pollinosis and possible ways of their correction .....	22
<i>Klochkova O.I., Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Pogorelova I.V., Startseva M.S., Perelomova O.V., Vorobyeva E.Yu.</i>	
Brain response rate at spectral function caused by electromagnetic activity .....	26
<i>Vasilyeva T.G.</i>	
Cystic fibrosis in the Primorsky territory: achievements and challenges.....	30
<i>Sipovskii V.G., Lebedev K.I.</i>	
Structure of the primary glomerulopathy among the adult population of the Northwestern Federal District of Russia.....	35
<i>Lukyanenko K.S., Apanasevich V.I., Lagureva A.V., Plotnikova O.S., Pankratov I.V., Rudyuk V.P., Stebunov L.S., Chernobaev A.A., Lykanov P.A., Davydova V.N., Medkov M.A., Kustov V.N., Temchenko V.V.</i>	
The possibility of generation of secondary ionizing radiation on tantalum oxide nanoparticles in radiation therapy of malignant tumors.....	38
<i>Kovalchuk V.K., Yamilova O.Yu., Saenko A.G., Semaniv E.V., Perelomova O.V.</i>	
Territorial analysis of the actual nutrition of adolescents in Primorsky territory.....	40
<i>Kolesnikova S.M., Stupak V.S., Plyuschenko V.N.</i>	
Long-term study of infant mortality in Khabarovsk Territory.....	46
<i>Bogachevskaya S.A., Pchelina I.V., Bogachevskiy A.N., Bondar V.Yu.</i>	
Morbidity of the circulatory system diseases in Russia and the Far East Region to 2016.....	49
<i>Vinokurova I.G., Davidovich I.M., Protsyk O.M.</i>	
Arterial stiffness and cerebrovascular blood flow in people of young age in the early stages of hypertension: the impact of tobacco smoking.....	53
<i>Chepurnova N.S., Markelova E.V., Tulupova M.S., Volchkovich L.G.</i>	
New diagnostic and prognostic markers with herpes and chlamydia, herpes infection .....	57
<i>Grinstein I.Yu., Savchenko A.A., Grinstein Yu.I., Gvozdev I.I., Petrova M.M.</i>	
Respiratory burst and metabolism of blood neutrophils in patients with different tolerance to acetylsalicylic acid with an acute coronary syndrome.....	61
<i>Kadyrov R.V., Kovalev I.A., Ilina I.S.</i>	
Early psychic trauma and psychological characteristics of drug addicted personality.....	66
Practice Observations	
<i>Doroshenko K.V., Tsupik I.S., Maruhno N.I.</i>	
Case diagnosis of Crohn's disease in children .....	70
Public Health Organization	
<i>Kaminskiy Yu.V.</i>	
Our healthcare system: facts and thoughts .....	73
<i>Krivelevich E.B., Shakhgaldyan K.I., Geltser B.I., Trankovskaya L.V.</i>	
The human resources allocation of the regional tuberculosis service.....	77
<i>Volkovich L.G., Kibasova M.V., Kosyanchuk T.V.</i>	
Experience of physical rehabilitation of children after surgical treatment of scoliosis.....	81
<i>Maneeva E.S., Eliseeva E.V.</i>	
Clinical and economic analysis of the medicinal nomenclature for preferential categories of citizens.....	84
<i>Maslyakov V.V., Smirnova T.V., Levina V.A., Zepp I.V.</i>	
Medical and sociological analysis of motivational and professional characteristics of nurses of palliative care center .....	87
<i>Osmolovskiy D.S., Osmolovskiy S.V.</i>	
Optimization of combined rehabilitation technologies of physically challenged children .....	90
Pedagogics	
<i>Asriyan O.B.</i>	
Komplaens as result of communicative competence of the doctor.....	93
Obituaries	
In memory of Yuriy V. Kaminskiy .....	98
In memory of Vladimir A. Petrov .....	99

УДК 611.822.018: 616-091.81

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.5-10

## Нейроны пластинки X спинного мозга

В.В. Порсева, В.В. Шилкин

*Ярославский государственный медицинский университет (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5)*

Подробные сведения о положении, форме и функции нейронов пластинки X спинного мозга различных животных свидетельствуют о наличии клеток автономной нервной системы (центральное ядро), симпатоглиальных, премоторных интернейронов и эктопических первичных чувствительных нейронов. С достаточной полнотой проанализированы результаты изучения в нейронах активности ацетилхолинэстеразы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафоразы гистохимическими методами, холинацетилтрансферазы,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, нитроксидсинтазы и кальбиндина иммуногистохимическими методами, подкрепленные иллюстрациями из собственных исследований. Приведенные данные позволяют авторам считать, что вокруг центрального канала спинного мозга функционирует сложный кластер премоторных нейронов, оказывающих возбуждающее и тормозное влияние на мотонейроны, преганглионарные нейроны автономной нервной системы, симпатоглиальные, осуществляющие иннервацию сосудов спинного мозга, а также первичные чувствительные нейроны.

**Ключевые слова:** серое вещество спинного мозга, нейромедиаторы, нитроксидсинтаза.

Пластинка X (поле X) спинного мозга (СМ) относится, по Международной анатомической терминологии (2003), к центральным структурам СМ и содержит серое вещество в окружности центрального канала. Границы пластинки X определяются с трудом из-за рядом расположенных пластинок: вентро-латерально от нее находится пластинка VIII, латерально – пластинка VII, дорсо-латерально – пластинки IV, V и VI. Кроме того, к ней примыкает заднее грудное (дорсальное) ядро и промежуточно-медиальное ядро пластинки VII (рис. 1).

В пластинке X СМ крысы выделяют различные по форме интернейроны: овальные и веретеновидные, пирамидальные и звездчатые, а также мультиполярные [12, 18, 21, 31]. Последние оказывают модулирующее влияние на двигательные нейроны и относятся к премоторным [12].

На срезах, окрашенных по Нисслю – тионином для световой микроскопии (рис. 2, а) или с использованием флюоресцентного красителя (рис. 2, в), на поперечном срезе СМ, помимо одиночных клеток, в дорсальной серой спайке отчетливо видно скопление нейронов различных размеров, формы и ориентации отростков. В окружности центрального канала и вентральной серой спайке нейронов меньше (рис. 2, б). У человека в центральной и дорсальной частях пластинки X присутствуют только биполярные нейроны с дорсо-вентральной, а в вентральной ее части – с rostro-caudальной ориентацией дендритных отростков [34].

В настоящее время в пластинке X выделяют центральное автономное ядро, которое локализовано в дорсальной серой спайке [12, 16]. Нейроны центрального ядра имеют веретеновидную форму с дорсо-вентральной и поперечной ориентацией дендритов [12]. Кроме того, Р.А. Motavkin и Т.В. Dovbysh [29] описали в окружности центрального канала нейроны периферического отдела вегетативной (автономной)

нервной системы, иннервирующие интрамедуллярные кровеносные сосуды, паравазальную соединительную ткань, астроглиальные мембраны и эпендимную оболочку центрального канала. Помимо этого в окружности центрального канала, эпендимной оболочке и в зонах облитерации центрального канала у человека и животных (кролик, кошка, собака) были обнаружены псевдоуниполярные нейроны, типичные для спинномозговых узлов, которые, будучи по форме и, видимо, по функции первичными чувствительными, могут взаимодействовать с нервными центрами мозга [2, 28].

Как видно, нейронный состав пластинки X в литературе описан весьма подробно, что служит, несмотря на некоторые противоречия, основанием для деления нервных клеток на преганглионарные нейроны автономной нервной системы (центральное ядро), симпатоглиальные, премоторные интернейроны и эктопические первичные чувствительные нейроны. Применение гистохимических, иммуногистохимических и других методов позволяет с большей достоверностью судить о структурно-функциональной характеристике выявляемых в этой пластинке нервных клеток.

Ацетилхолинэстеразопозитивные нейроны найдены во всех частях серого вещества СМ: дорсальном роге, вентральном роге, промежуточной зоне, вокруг центрального канала. В нейронах пластинки X крысы выявляется меньшее количество окрашенных нервных клеток, чем в других частях серого вещества СМ [4, 15, 34]. В нейронах, средние размеры которых не превышают в диаметре 16 мкм, R.P. Barber et al. [13] выявили  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК) и/или глицин.

ГАМК-ергические нейроны не всегда содержат глицин в качестве котрансмиттера: выделяют субпопуляции интернейронов, содержащих один тормозной медиатор – только ГАМК или только глицин, либо оба медиатора [32, 36]. Аксоны ГАМК- и глицин-содержащих нейронов выполняют пресинаптическое торможение первичных афферентов не только в дендро-аксональных, но и в аксо-аксональных синапсах

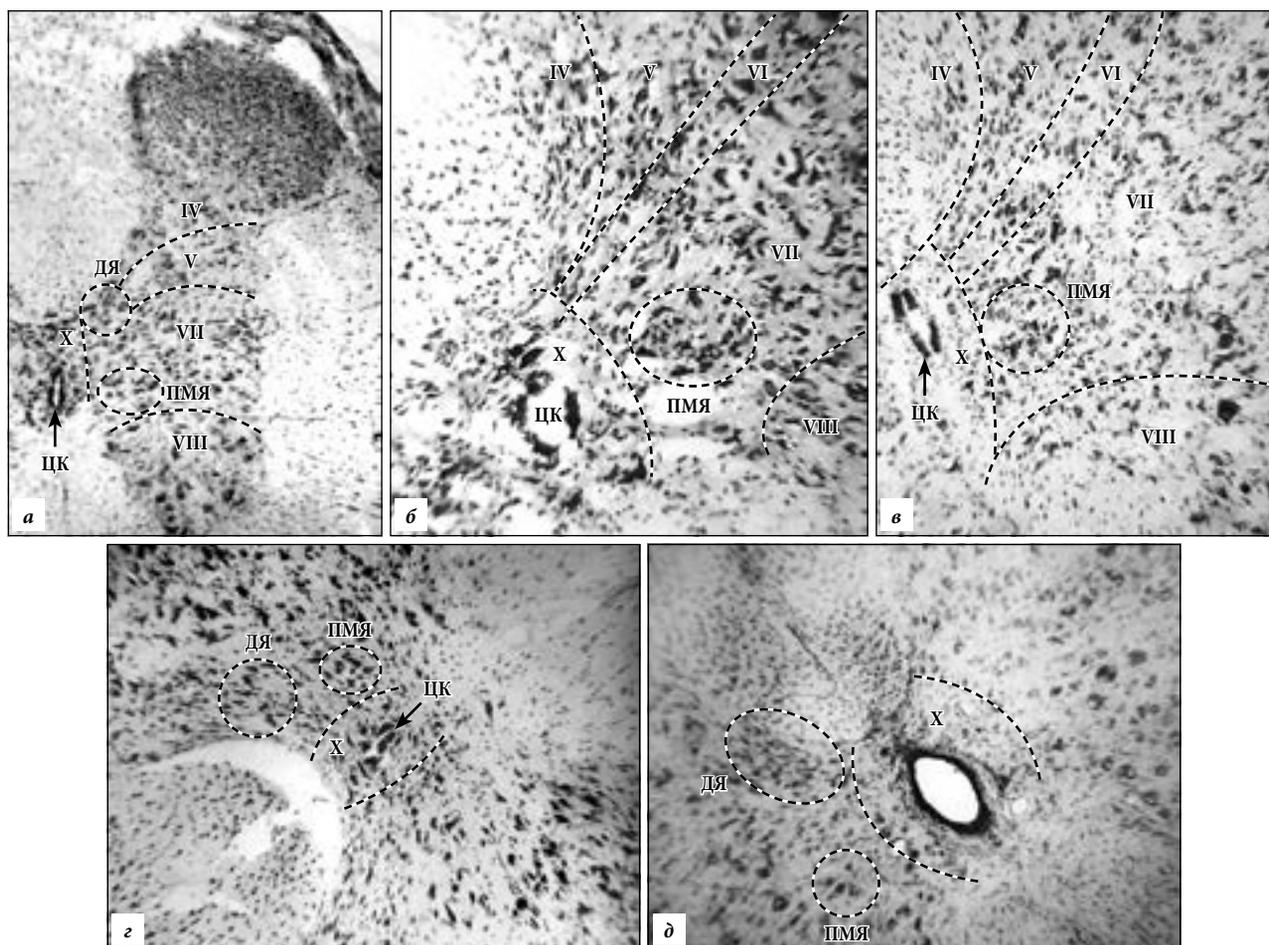


Рис. 1. Топография пластинки X СМ:

а – грудной ( $T_2$ ) сегмент СМ крысы, б – шейный ( $C_4$ ) сегмент СМ крысы, в – поясничный ( $L_4$ ) сегмент СМ крысы, г – грудной ( $T_2$ ) сегмент СМ крысы, д – грудной ( $T_2$ ) сегмент СМ кошки. Пунктирными линиями выделены границы пластинок (римские цифры) и ядер (ДЯ – дорсальное, ПМЯ – промежуточно-медиальное), ЦК – центральный канал. Окр. тионином, а –  $\times 30$ , б–д –  $\times 100$ .

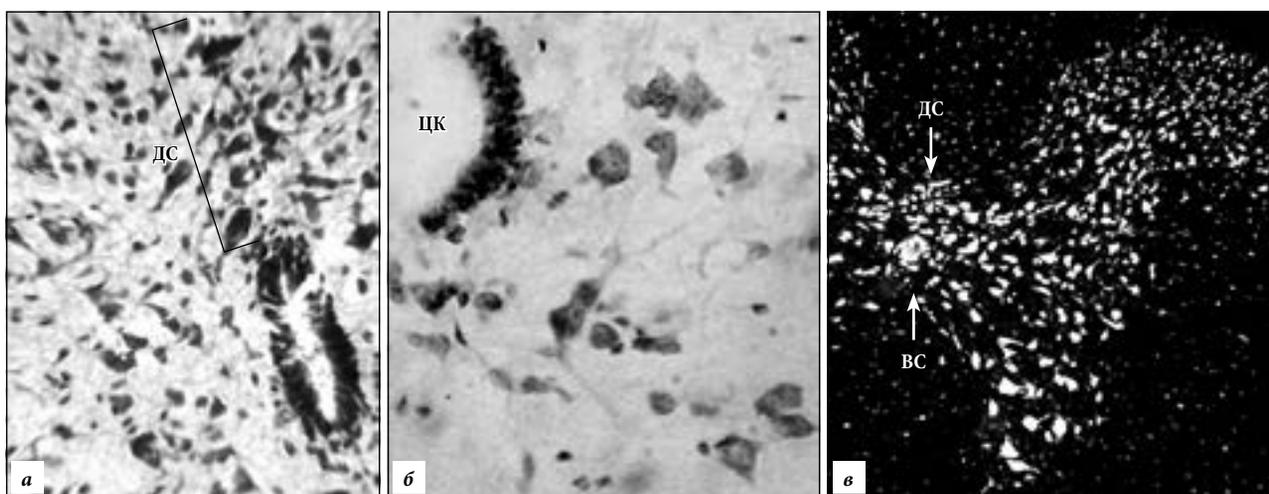


Рис. 2. Нейроны пластинки X сегмента  $T_2$  СМ белой крысы:

ДС – дорсальная серая спайка, ВС – вентральная серая спайка, ЦК – центральный канал; а, б – окр. по Нислю (тионин), в – NeuroTrace Red Fluorescent; а –  $\times 200$ , б –  $\times 400$ , в –  $\times 30$ .

[36]. Отличия в локализации глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов, так же как и отличия их формы и размеров, весьма неопределенны, что позволяет предполагать полифункциональность каждого интернейрона, специфичность влияния которого на

другие нервные клетки будет зависеть от приходящих афферентных притоков и проявляться в тормозном или возбуждающем действии. В пользу этого свидетельствует нахождение в нейронах глутаматдекарбоксилазы – фермента, участвующего в синтезе ГАМК. Ее

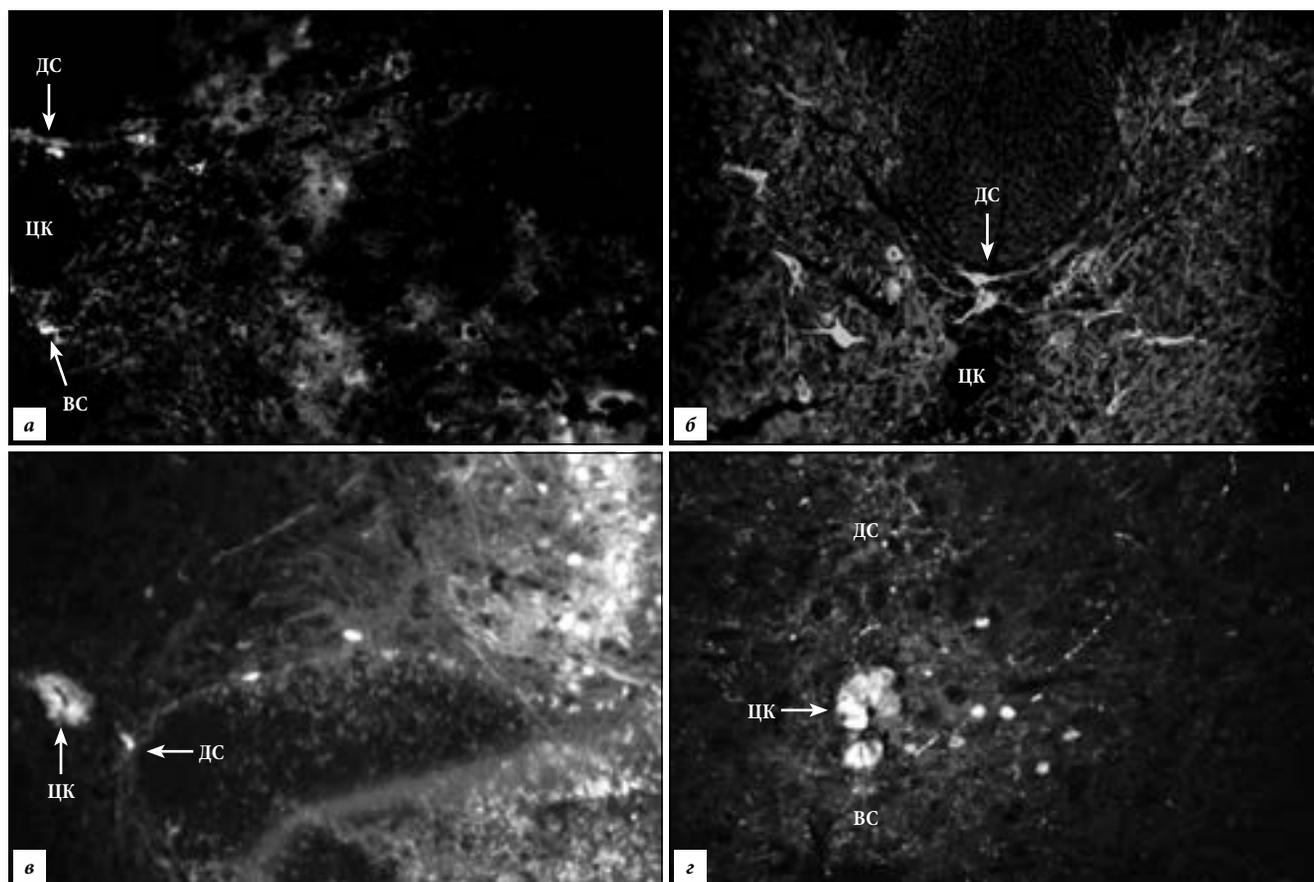


Рис. 3. Топография нейронов в пластинке X спинного мозга мыши C57/BL и крысы Wistar:

ДС – дорсальная серая спайка, ВС – вентральная серая спайка, ЦК – центральный канал; а – холинацетилтрансфераза-содержащие нейроны (сегмент L<sub>4</sub> СМ мыши), б – нейроны, содержащие белок нейрофиламентов (сегмент Т<sub>2</sub> СМ крысы), в – кальбиндин-содержащие нейроны (сегмент Т<sub>2</sub> СМ мыши), г – кальбиндин-содержащие нейроны (сегмент L<sub>4</sub> СМ мыши). Иммунолюминисценция; а, в –  $\times 200$ , б –  $\times 100$ , г –  $\times 400$ .

субстрат, глутаминовая кислота, является медиатором процесса возбуждения, а продукт синтеза ГАМК – важнейшим медиатором процесса торможения в нейронах мозга. Нейроны, содержащие глутаматдекарбоксилазу, присутствуют и в нейронах пластинки X [13]. Поэтому часть нейронов пластинки X можно отнести как к тормозным, так и возбуждающим.

По данным авторов обзора, часть нейронов X пластинки СМ крысы и мыши проявляют иммунореактивность к холинацетилтрансферазе (рис. 3, а). Показана также солокализация холинацетилтрансферазы и глутаматдекарбоксилазы в нейронах пластинки X, которые расположены вентрально или вентролатерально по отношению к центральному каналу во всех отделах СМ, что свидетельствует полифункциональности этой клеточной субпопуляции [19].

Холинергические интернейроны, располагающиеся в пластинке X, участвуют в модуляции двигательной активности мотонейронов, образуя с ними в большинстве своем ипсилатеральные моносинаптические соединения на телах и дендритах в виде симпатических окончаний в форме С-бутонов [30, 35]. При этом холинергические интернейроны получают синаптические контакты не от волокон первичных афферентов, а через ассоциативные связи с возбуждающими или тормозными интернейронами, которые

располагаются в медиальных частях пластинок IV–VI [22, 38].

Существенно, что в пластинке X выявляются единичные нейроны, содержащие белок нейрофиламентов (200 кДа), которые, вероятно, также относятся к премоторным [33]. На этом основании интернейроны, имеющие сходство с мотонейронами по наличию иммунореактивности к холинацетилтрансферазе или к белку нейрофиламентов (рис. 3), следует считать премоторными, что не исключает отнесения их части к автономным, на что указывают исследования П.А. Мотавкина и др. [2, 28, 29] и их сходство по форме и содержанию холинацетилтрансферазы с преганглионарными нейронами главного симпатического ядра.

Нейроны СМ проявляют иммунореактивность к большому количеству кальций-связывающих белков: кальбиндину, кальмодулину, парвальбумину, кальретиину [9, 17, 23, 26]. Локализацию кальбиндин-иммунореактивных нейронов в пластинке X спинного мозга крысы показали М. Antal et al. [10], тогда как у пресмыкающихся такой локализации кальбиндин-содержащих нейронов не обнаружено [27].

У кошки распределение кальбиндина связывают с размерными характеристиками нейронов СМ, где он выявляется в малых клетках пластинок I, II, III и X, в малых и средних нейронах пластинок III–VI, в средних

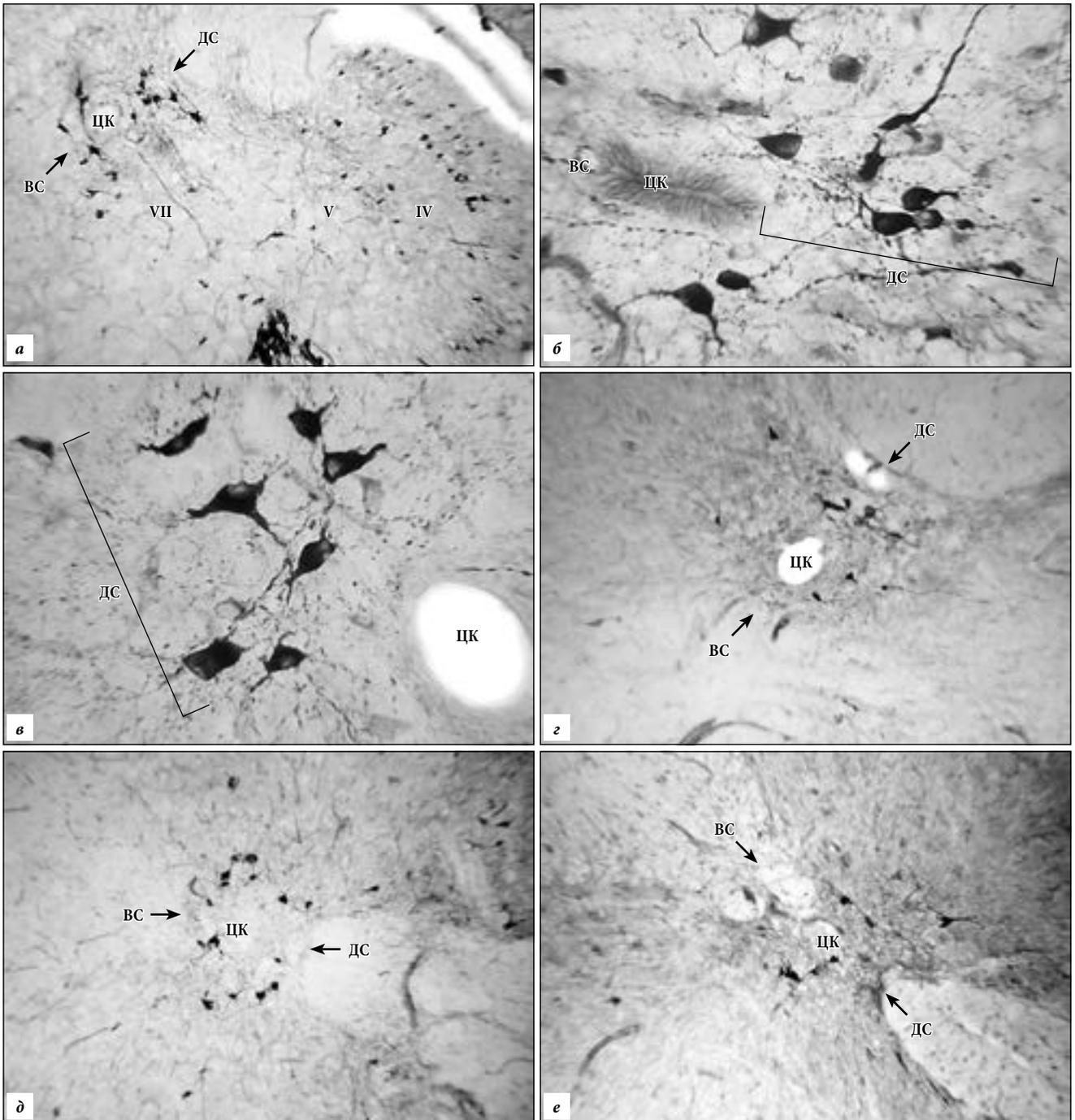


Рис. 4. Диафораз-позитивные нейроны пластинки X различных сегментов СМ белой крысы (а-д) и морской свинки (е): ДС – дорсальная серая спайка, ВС – вентральная серая спайка, ЦК – центральный канал; а – сегмент Т<sub>2</sub>, б – сегмент S<sub>4</sub>, в – сегмент Т<sub>2</sub>, г – сегмент L<sub>4</sub>, д – сегмент С<sub>4</sub>, е – сегмент С<sub>4</sub>; а, г-е –  $\times 100$ , б, в –  $\times 400$ .

и крупных нейронах пластинок VI–VIII [9]. По данным авторов обзора [5, 7], в пластинке X СМ крысы и мыши располагаются мелкие единичные кальбиндин-содержащие нейроны в дорсальной серой спайке (рис. 3, в). Высокой экспрессией кальбиндина характеризуются клетки эпандимы центрального канала и нейроны латеральной области пластинки X СМ (рис. 3, в, г).

Кроме кальбиндина, нейроны СМ проявляют иммунореактивность и к другим кальций-связывающим белкам, локализация которых не всегда совпадает

с кальбиндин-содержащими нейронами: в СМ кошки соллокализация кальбиндина с парвальбумином показана только в 1–2% клеток, располагающихся в пластинке X [9].

Нейромодуляторную функцию кальций-связывающих белков ассоциируют с их распределением в нитроксидергических нейронах СМ и соотносят с нейропротекторными свойствами данных белков [14, 24]. Нейропротективное действие как оксида азота, так и кальбиндина заключается в уменьшении

внутриклеточной концентрации кальция [14]. При высоких концентрациях ионов кальция внутри клетки происходит выраженная деградация белков нейрофиламентов и гибель клетки [11, 14].

В гистохимических исследованиях экспрессию оксида азота, как правило, определяют по активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафоразы (НАДФ-д), коферменте нитроксидсинтазы, или иммуногистохимическим методом – по экспрессии нитроксидсинтазы.

У грызунов агути в пластинке X выявлено большое количество нейронов, содержащих НАДФ-д [18]. В области пластинки X СМ у собаки выделяют две субпопуляции клеток с активностью НАДФ-д: субэпендимальную, представленную продольно ориентированными биполярными нейронами малых размеров, и периферическую, образованную крупными, интенсивно окрашенными нейронами полигональной формы [25].

По данным В.В. Порсевой [6], у крысы диафоразо-содержащие нейроны X пластинки выявляются в серых спайках и в окружности центрального канала (рис. 4, а–е), где они представлены овальными, звездчатыми и треугольными клетками. При этом в дорсальной серой спайке, особенно в грудных и в ростральных поясничных сегментах, нейроны образуют скопления, а в вентральной располагаются, преимущественно, субэпендимально (рис. 4, а, в, г). Окрашенные отростки НАДФ-д-позитивных интернейронов дорсальной спайки распространяются в сером веществе пластинки VII и в дорсальном роге в пластинках IV и V, а в области вентральной спайки – не выходят за пределы самой пластинки X (рис. 4, а, д).

Ряд авторов указывает, что гистохимический метод определения НАДФ-д является маркером конститутивных нейрональной и эндотелиальной нитроксидсинтаз, которые вырабатывают сравнительно низкие концентрации оксида азота [8]. Другие исследователи считают, что НАДФ-д связана с индуцибельной изоформой нитроксидсинтазы, которая синтезирует высокие концентрации оксида азота и образуется при повреждении, т.е. может служить показателем как патологии нервной клетки, так и адаптационного процесса [1, 19].

Собственные наблюдения авторов обзора показывают, что в редких нейронах X пластинки СМ крысы, располагающихся в окружности центрального канала и субэпендимально, выявляется нитроксидсинтаза. При этом ее гранулы определяются как в отростках нейронов, так и в клетках эпендимы [8]. Существенно, что локализация НАДФ-д и нитроксидсинтазы в нейронах пластинки X не всегда совпадает: более точно солокализацию биологически активных веществ на препаратах, изготовленных различными методами, достоверно определить не удается [20]. Редкой является и солокализация нитроксидсинтазы и холинацетилтрансферазы в телах и отростках интернейронов пластинки X.

Вероятно, клетки, экспрессирующие нитроксидсинтазу, относятся к премоторным тормозным нейронам.

Нервные клетки, содержащие НАДФ-д, классифицировать достаточно трудно. Во-первых, доказательства солокализации НАДФ-д и нитроксидсинтазы, НАДФ-д и холинацетилтрансферазы, НАДФ-д и кальбинина отсутствуют. Во-вторых, форма нейронов, выявляемых гистохимическим методом не совпадает с формой нейронов, выявляемых примененными иммуногистохимическими методами. Только по локализации НАДФ-д-содержащих нейронов в различных пластинках дорсального рога, промежуточной зоны и в промежуточно-латеральном ядре можно отнести их либо к элементам автономной нервной системы, либо к чувствительным, либо к премоторным.

Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о гетерогенности нейронов пластинки X как по форме и размерам, так и по их морфо-функциональным характеристикам. Сопоставление результатов морфологических, физиологических, гистохимических, иммуногистохимических исследований дают основание считать, что вокруг центрального канала функционирует сложный кластер премоторных нейронов, оказывающих возбуждающее и тормозное влияние на мотонейроны, преганглионарные нейроны автономной нервной системы, симпатocyты, осуществляющие иннервацию сосудов спинного мозга. Что касается чувствительных нейронов, то нахождение в СМ их групп не должно вызывать сомнения в достоверности: морфологам и физиологам хорошо известен факт эктопии первичных чувствительных нейронов, образующих среднечеребное ядро тройничного нерва. Исходя из взглядов П.Г. Пивченко [3] на интегративно-координационную функцию промежуточной области серого вещества спинного мозга у человека и млекопитающих, с учетом синаптических контактов, афферентных (висцеральных и соматических) входов, аксональных проекций пластинку X можно рассматривать как лимбическую область СМ [37].

#### References

1. Matveeva N.Yu., Kalinichenko S.G., Puschin I.I., Motavkin P.A. The role of nitric oxide in apoptosis of human fetal retinal neurons // *Morphology*. 2006. Vol. 129, No. 1. P. 42–48.
2. Motavkin P.A., Chertok V.M. Innervation of the brain // *Pacific Medical Journal*. 2008. No. 3. P. 11–23.
3. Pivchenko P.G. Structure of the cineria of humans and mammals: thesis abstract, MD. Kharkov, 1993. 38 p.
4. Porseva V.V. Age-related changes of the spinal cord nuclei and ganglia in normal conditions and in chemical deafferentation: thesis abstract, PhD. Yaroslavl, 2006. 19 p.
5. Porseva V.V. Calbindin-immunoreactive interneurons of the transitional area and the ventral horn of the spinal cord in a white rat // *Morphology*. 2014. Vol. 146, No. 6. P. 21–26.
6. Porseva V.V., Shilkin V.V. NADPH-diaphorase-positive structures of the spinal cord and spinal nodes // *Morphology*, 2010. Vol. 137, No. 2. P. 13–17.
7. Porseva V.V., Shilkin V.V., Strelkov A.A. [et al.]. Subpopulations of calbindin-immunoreactive interneurons of the dorsal horn of the spinal cord in mice // *Cytology*. 2014. Vol. 56, No. 8. P. 612–618.
8. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. The distribution of NADPH-diaphorase and neuronal NO-synthase in the nuclei of the medulla oblongata // *Morphology*. 2013. Vol. 144, No. 6. P. 9–14.
9. Anelli R., Heckman C.J. The calcium binding proteins calbindin,

- parvalbumin, and calretinin have specific patterns of expression in the gray matter of cat spinal cord // *J. Neurocytology*. 2005. Vol. 34, No. 6. P. 369–385.
10. Antal M., Freund T.F., Polgár E. Calcium-binding proteins, parvalbumin- and calbindin-D28k-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and dorsal root ganglia: a light and electron microscopic study // *J. Comp. Neurol.* 1990. Vol. 295, No. 3. P. 467–484.
  11. Banik, N.L., Matzelle, D.C., Gantt-Wilford G. [et al.]. Increased calpain content and progressive degradation of neurofilament protein in spinal cord injury // *Brain Res.* 1997. Vol. 752, No. 1–2. P. 301–306.
  12. Barber R. P., Phelps P. E., Houser C. R. [et al.]. The morphology and distribution of neurons containing choline acetyltransferase in the adult rat spinal cord: an immunocytochemical study // *J. Comp. Neurol.* 1984. Vol. 229. P. 329–346.
  13. Barber R.P., Vaughn J.E., Roberts E. The cytoarchitecture of GABAergic neurons in rat spinal cord // *Brain Res.* 1982. Vol. 238. P. 305–328.
  14. Caillard O., Moreno H., Schwaller B. [et al.]. Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97, No. 24. P. 13372–13377.
  15. Calka J., Zalecki M., Wasowicz K. [et al.]. A comparison of the distribution and morphology of ChAT-, VACHT-immunoreactive and AChE-positive neurons in the thoracolumbar and sacral spinal cord of the pig // *Veterinarni Medicina.* 2008. Vol. 53, No. 8. P. 434–444.
  16. Deuchars S. A., Milligan C. J., Stornetta R. L. [et al.]. GABAergic neurons in the central region of the spinal cord: a novel substrate for sympathetic inhibition // *Neurosci.* 2005. Vol. 25, No. 5. P. 1063–1070.
  17. Fahandejsaadi A., Leung E., Rahaii R. [et al.]. Calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in primate lower motor neurons // *Neuroreport.* 2004. Vol. 15, No. 3. P. 443–448.
  18. Freire M.A.M., Tourinho S.C., Guimarães J.S. [et al.]. Histochemical characterization, distribution and morphometric analysis of NADPH diaphorase neurons in the spinal cord of the agouti // *Front. Neuroanat.* 2008. Vol. 2. doi: 10.3389/neuro.05.002.2008.
  19. Gookin J.L., Rhoads J.M., Argenzio R.A. Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002. Vol. 283, No. 1. P. 157–168.
  20. Gotts J., Edwards I., Deuchars S.A., Deuchars J. Co-localisation of the enzymes synthesising GABA and acetylcholine in the mouse spinal cord // *Proc. Physiol. Soc.* 31. 2014. PCA047.
  21. Grant G., Koerber H.R. Spinal cord cytoarchitecture // *The Rat Nervous System.* 2004. Vol. 3. P. 121–128.
  22. Jankowska E., Bannatyne B.A., Stecina K. [et al.]. Commissural interneurons with input from group I and II muscle afferents in feline lumbar segments: neurotransmitters, projections and target cells // *J. Physiol.* 2009. Vol. 587, No. 2. P. 401–418.
  23. Kim J.J., Chang I.Y., Chung Y.Y. [et al.]. Immunohistochemical studies on the calbindin D-28K and parvalbumin positive neurons in the brain stem and spinal cord after transection of spinal cord of rats // *Korean J. Phys. Anthropol.* 2002. Vol. 15, No. 4. P. 305–329.
  24. Lee J.C., Hwang I.K., Cho J.H. [et al.]. Expression and changes of calbindin D-28k immunoreactivity in the ventral horn after transient spinal cord ischemia in rabbits // *Neurosci Lett.* 2004. Vol. 369, No. 2. P. 145–149.
  25. Marsala J., Vanický I., Marsala M. [et al.]. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase in the spinal cord of dogs // *Neurosci.* 1998. Vol. 85, No. 3. P. 847–862.
  26. Megias M., Alvarez-Otero R., Pombal M.A. Calbindin and calretinin immunoreactivities identify different types of neurons in the adult lamprey spinal cord // *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 455, No. 1. P. 72–85.
  27. Morona R., Lopez J.M., Gonzalez A. Calbindin-D28k and calretinin immunoreactivity in the spinal cord of the lizard *Gekko gekko*: Colocalization with choline acetyltransferase and nitric oxide synthase // *Brain Res. Bull.* 2006. Vol. 69, No. 5. P. 519–534.
  28. Motavkin P.A., Bakhtinov A.P. Postnatal development of human spinal cord ependymal innervation // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1973. Vol. 6, No. 3. P. 253–259.
  29. Motavkin P.A., Dovbysh T.V. Cholinergic nervous apparatus of pia mater and brain blood vessels // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1970. Vol. 70, No. 7. P. 113–116.
  30. Nagy J.I., Yamamoto T., Jordan L.M. Evidence for the cholinergic nature of C-terminals associated with subsurface cisterns in  $\alpha$ -motoneurons of rat // *Synapse.* 1993. Vol. 15, No. 1. P. 17–32.
  31. Nahin R.L., Madsen A.M., Giesler G J. Anatomical and physiological studies of the gray matter surrounding the spinal cord central canal // *Journal Comp. Neurol.* 1983. Vol. 220. P. 321–335.
  32. Polgar E., Sardella T.C., Tiong S.Y. [et al.]. Functional differences between neurochemically defined populations of inhibitory interneurons in the rat spinal dorsal horn // *Pain.* 2013. Vol. 154, No. 12. P. 2606–2615.
  33. Porseva V.V. Topography and morphometric characteristics of NF200+ neurons in the gray matter of the spinal cord after capsaicin deafferentation // *Neurosci. and Behav. Physiol.* 2014. Vol. 44, No. 8. P. 919–923.
  34. Schoenen J., Faull R.L.M. Spinal cord: cyto- and chemoarchitecture // *The Human Nervous System.* 2004. Vol. 2. P. 190–232.
  35. Stepien A.E., Tripodi M., Arber S. Monosynaptic rabies virus reveals premotor network organization and synaptic specificity of cholinergic partition cells // *Neuron.* 2010. Vol. 68. P. 456–472.
  36. Todd A.J. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn // *Nature Reviews.* 2010. Vol. 11. P. 823–836.
  37. van Dijken H., Dijk J., Voorn P., Holstege J.C. Localization of dopamine D2 receptor in rat spinal cord identified with immunocytochemistry and in situ hybridization // *Eur. J. of Neurosci.* 1996. Vol. 8. P. 621–628.
  38. Zagoraïou L., Akay T., Martin J.F. [et al.]. A cluster of cholinergic premotor interneurons modulates mouse locomotor activity // *Neuron.* 2009. Vol. 64. P. 645–662.

Поступила в редакцию 22.09.2016.

#### NEURONS OF SPINAL LAMELLA X

V.V. Porseva, V.V. Shilkin

Yaroslavl State Medical University (5 Revolyutsionnaya St. Yaroslavl 150000 Russian Federation)

**Summary.** The review presents extensive information about the position, form and functions of neurons of spinal lamella X in different animals that are the evidence of cells presence in autonomic nervous system (central nucleus), premotor interneurons and ectopic primary sensory neurons. With sufficient detail it is presented the results of the study of neuronal activity of acetylcholinesterase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase by histochemical methods, choline, gamma-aminobutyric acid, and nitric oxide synthase and calbindin by immunohistochemistry, supported by illustrations of their own research. These data allow the authors to believe that around the central canal of the spinal cord is functioning complex cluster of premotor neurons providing excitatory and inhibitory effect on motor neurons, preganglionic neurons of the autonomic nervous system, simpatotsity exercising innervation of the spinal cord vessels, as well as the primary sensory neurons.

**Keywords:** cinerea, neurotransmitters, nitric oxide synthase.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 5–10.

УДК 618.19-006-089.87

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.11-13

## Хирургическое лечение рака молочной железы: история и современные тренды

В.И. Невожай<sup>1</sup>, В.И. Апанасевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup> Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

За прошедший век в лечении рака молочной железы (РМЖ) произошло изменение парадигмы хирургической тактики от мастэктомии (удаления железы с лимфатическими узлами) до лампэктоми (удаления участка железы с опухолью) в сочетании с биопсией сигнального узла, лучевой терапией или онкопластическим вмешательством. В последние годы стратегия хирургического лечения РМЖ пересматривается в сторону эстетической хирургии. Это стало возможно благодаря развитию теоретических представлений о характере заболевания, совершенствованию методов адьювантного лечения. В настоящее время помимо лечебных задач большое значение приобретают достижение оптимального эстетического результата и максимальное продление качественной и социально-активной жизни больных.

**Ключевые слова:** радикальная мастэктомия, квадрантэктомия, лампэктомия, эстетический результат.

В структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место после рака легкого и, по данным Европейского общества онкологов (ESMO), в 2012 г. в мире было зарегистрировано около 1,7 млн новых случаев [28]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России РМЖ занимает первое место. Согласно отчету МНИОИ им. П.А.Герцена, в 2014 г. впервые диагностировано 65 088 случаев РМЖ, что составило 21,2% всех злокачественных новообразований [1].

Многочисленные исследования, опубликованные за последние 15–20 лет, убедительно доказывают эффективность комбинированного либо комплексного варианта терапии данного заболевания. Хирургический этап является одним из элементов этого лечения.

В конце XIX века отсутствовали какие-либо более или менее адекватные способы лечения РМЖ. Формулировка основной парадигмы, разделяемой всем медицинским сообществом – найти способ излечения от смертельно опасного заболевания любой ценой. Современная история хирургического лечения РМЖ берет начало с 1894 г., когда американские хирурги W.S. Holsted и W. Meyer опубликовали результаты успешного хирургического лечения РМЖ [15, 20]. Операция включала удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и жировой клетчаткой подмышечной области с лимфатическими узлами. При этом пересекались *n. thoracicus longus* и торакодорсальный сосудисто-нервный пучок. Предложенная W. Holsted концепция базировалась на предположении о детерминированности распространения РМЖ по лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы, а затем – в отдаленные органы. Утверждалось, что РМЖ, как локо-регионарное заболевание, может быть вылечен тем успешнее, чем больший объем потенциально поражаемых тканей будет удален. Результаты операции нельзя было назвать удовлетворительными,

и это обстоятельство отразилось в разработке «сверхрадикальных» операций. Были созданы варианты таких операций, при которых удалялись за грудиные лимфоузлы одним блоком с реберными хрящами и межреберными мышцами, надключичными лимфоузлами, подлопаточной, круглой и зубчатой мышцами [4, 24]. Подобная практика поддерживалась большинством хирургов до 60-х годов XX века.

К сожалению, косметический результат операции был удручающим: удаление грудных мышц приводило к резкой деформации грудной клетки, частому развитию плекситов и нарушению функций руки на стороне вмешательства, часто возникал отек верхней конечности, формировалась «крыловидная лопатка». Кроме того, анализ опыта радикальной мастэктомии по W. Holsted позволил критически оценить уровень местных рецидивов РМЖ и поражение лимфатических узлов как фактора неблагоприятного прогноза, что нашло наиболее полное отражение в статье С.Д. Наагенса и А.Р. Стаута в 1943 г. [14]. Это стало толчком к применению вспомогательных методов лечения РМЖ: лучевой терапии, гормонотерапии, химиотерапии [11]. Лучевая терапия, как наиболее эффективный в то время адьювантный метод лечения, стала регулярно практиковаться с 20-х годов, вначале как вариант лечения рецидива, затем как альтернатива мастэктомии, и только в 40-х годах XX века – как дополнение к мастэктомии [11, 17].

В 1948 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант мастэктомии, который предусматривал сохранение большой и удаление малой грудной мышцы [22]. Отдаленные результаты оказались сопоставимыми с таковыми при операции Холстеда. Преимуществами «модифицированной мастэктомии» по Пейти–Дайсону считают лучшее заживление раны, незначительное число послеоперационных осложнений, а также лучшие косметические и функциональные результаты.

50–60-е годы XX века ознаменовались появлением химиотерапии, совершенствованием методов гормонотерапии и лучевой терапии [3]. Улучшение локального

и системного контроля за опухолевым ростом проявилось в изменении менталитета онкологов. Кроме решаемой проблемы локального контроля, требовалось создать более комфортные условия для пациентов: отсутствие отека конечности и деформации контура грудной клетки. Дальнейшим продолжением разработки методов снижения травматичности мастэктомии стали работы Н. Auchincloss (1963) [5] и J.L. Madden (1965) [19], которые предложили сохранять обе грудные мышцы. В этой модификации обязательны к удалению лимфоузлы до уровня медиального края малой грудной мышцы (I–II уровень по Berg). Лимфоузлы медиальнее малой грудной мышцы (III группа по Berg) признано целесообразным удалять только при наличии признаков их поражения. С.D. Naagensen в 1971 г. доказал, что для достижения радикальности при мастэктомии не нужно удалять и *n. thoracicus longus* [13].

Огромный клинический материал, накопленный к 70-м годам XX века, показал, что широкое иссечение тканей во многих случаях не является гарантией благоприятного исхода. Пациентки умирали не от рецидивов, которые в зависимости от стадии первичной опухоли встречаются не чаще чем в 15–20% случаев, а по причине отдаленных метастазов, частота которых достигает 70–85% [6].

Значительное влияние на совершенствование хирургического лечения РМЖ имело внедрение маммографии в 60-х годах и ультразвукового исследования – в 70-х годах XX века [16]. Это привело к существенному увеличению количества больных с доклиническими формами РМЖ. Теоретическим обоснованием более консервативного подхода к хирургическому лечению здесь стала теория В. Fisher [10], где РМЖ рассматривался как системное заболевание, а поражение региональных лимфатических узлов – как индикатор отдаленных метастазов, а не их источник. Постулировалось отсутствие влияния объема операции на результат лечения, так как в большинстве случаев на момент обнаружения первичной опухоли у пациенток уже имелись отдаленные метастазы. В этот период среди онкологов стала оформляться точка зрения о возможности сохранения большей части молочной железы. Эта точка зрения нашла свое прямое продолжение в квадрантэктомии – органосохраняющей операции, предложенной в начале 70-х годов U. Veronesi [27]. Отступая 2–3 см от границ опухоли с иссечением кожи над ней, из радиального разреза удалялся сектор молочной железы с грудной фасцией, малой грудной мышцей и с подмышечной лимфодиссекцией трех уровней. В случаях локализации опухоли в верхне-наружном квадранте, лимфодиссекция выполнялась *en bloc*. В 1973 г. U. Veronesi опубликовал результаты рандомизированного исследования больных РМЖ с размером первичной опухоли до 2 см. Сравнение групп пациенток после мастэктомии и квадрантэктомии в сочетании с лучевой терапией не выявило значимых различий по результатам общей и берецидивной выживаемости [8]. Квадрантэктомия с обязательной лучевой терапией хотя и сохраняла молочную железу, но вела к ее деформации, иногда весьма выраженной. Довольно скоро

сформировалась потребность в минимально оправданном объеме операции и дифференцированном аргументированном отказе от лимфодиссекции.

В поддержку этой точки зрения в 1998 г. В. Fisher предложил удалять опухоль молочной железы, отступая от ее границ до 1 см из дугообразного или поперечного разреза без удаления кожи, фасции и мышцы [9]. Обязательным условием такой операции – лампэктомии – были гистологическое подтверждение «негативных краев» раны и лимфодиссекция 1–2-го уровней, выполняемая из отдельного разреза. При наличии «негативных краев», лучевой и системной терапии этот вариант лечения был признан безопасным для I и II стадий РМЖ. В свою очередь в 1990 г. U. Veronesi опубликовал данные рандомизированного исследования, где сравнивались больные, перенесшие лампэктомию и квадрантэктомию с лучевой терапией при опухолях до 2,5 см в поперечнике. Риск местного рецидива после лампэктомии оказался почти в три раза выше, чем после квадрантэктомии (7% против 2,2%). Частота отдаленных метастазов и общая выживаемость в группах была одинаковой [26].

Необходимость удаления подмышечной клетчатки при мастэктомии постулировалась еще W.S. Halsted [15]. Однако наличие значительного числа осложнений и непостоянство метастатического поражения лимфоузлов поставили под сомнение необходимость этой манипуляции. Разумным компромиссом оказалась методика, предложенная в 1994 г. А.Е. Giuliano, заключающаяся в окраске и биопсии сигнального лимфоузла [12]. Это свело к минимуму неоправданные лимфодиссекции и, как следствие, – их осложнения. Лампэктомию в сочетании с биопсией сигнального лимфоузла и лучевой терапией стала стандартом в лечении раннего РМЖ, при необходимости дополняемой системным лечением: гормонотерапией, химиотерапией и таргетной терапией.

В последние годы XX века и в нулевые годы XXI века постепенно произошла смена парадигмы хирургического компонента лечения РМЖ минимум по двум векторам. Первый – дополнение органосохраняющих операций коррекцией имевшихся до вмешательства дефектов (онкопластические операции) за счет перегруппировки местных тканей. Этот подход, включая эстетические результаты, показал преимущества онкопластических операций [25]. Он способствовал более эффективному контролю краев опухоли и высокой степени удовлетворенности пациенток [7, 18]. Другим направлением в развитии хирургии РМЖ стало совершенствование техники мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы. Вариантов выполнения реконструкции предложено огромное количество. Как на один из возможных следует указать на кожесберегающую радикальную мастэктомию, которая подразумевает восстановление, как формы, так и контуров органа, максимально приближенных к дооперационному уровню [23]. Выполняют ее с использованием как собственных тканей, так и эндопротезов.

Дальнейшее увеличение доступности современных методов инструментальной диагностики,

совершенствование программ скрининга и ранней диагностики привело к увеличению числа больных с ранними локализованными формами РМЖ. Это закономерно увеличило контингент лиц, которым выполняются различные варианты органосохраняющих операций. По данным В.П. Лetyагина [2], среди 4505 больных первичным РМЖ, оперированных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, радикальная резекция была выполнена в 1125 случаях (20,4%). Тем не менее мастэктомия не отвергнута как оперативный подход в связи с большим количеством больных РМЖ, которым противопоказано органосохраняющее лечение, или при операбельном рецидиве после ранее выполненной резекции молочной железы.

В качестве точек дальнейшего прогресса хирургического лечения РМЖ можно назвать использование интраоперационной лучевой терапии и расширение показаний для органосохраняющих операций при неоадьювантной терапии [21].

Таким образом, в последние годы происходит переосмотр стратегии оперативного лечения РМЖ в сторону эстетической хирургии. Это стало возможным благодаря развитию теоретических представлений о характере заболевания, совершенствованию методов адьювантного лечения. В настоящее время помимо лечебных задач большое значение приобретает достижение оптимального эстетического результата, максимального продления качественной и социально-активной жизни для большинства больных.

#### References

1. Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality) / edited by A.D. Kaprin [et al.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2015. 250 p.
2. Letyagin V.P. Evolution of the surgical treatment of breast cancer // Women Reproductive System Tumors. 2012. No. 1. P. 32–36.
3. Portnoy S.M., Laktionov K.P. Treatment of primary resectable breast cancer // Breast cancer / edited by N.E. Kushlinskiy [et al.]. M.: RAMS, 2005. P. 267–285.
4. Kholdin S.A., Dymarskiy L.Yu. Advanced radical breast surgery. L.: Meditsina, 1975. 232 p.
5. Auchincloss H. Significance of localization and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: a justification for a comprehensive operation // Ann. Surg. 1963. Vol. 158, No. 1. P. 37–46.
6. Calle R., Pilleron J.P., Schlienger P., Vilcoq J.R. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Foundation Curie // Cancer. 1978. Vol. 42, No. 4. P. 2045–2053.
7. Chan S.W., Cheung P.S., Lam S.H. Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery // World J. Surg. 2010. Vol. 34, No. 7. P. 1447–1452.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333, No. 22. P. 1444–1455.
9. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. [et al.]. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17 // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16, No. 2. P. 441–452.
10. Fisher B., Fisher E.R. Transmigration of lymph node by tumor cells // Science. 1966. Vol. 152, No. 727. P. 1397–1398.
11. Gilbert H.F. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer // Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases / ed. by K.I. Bland, E.M. Copeland III. Published by Saunders, 1991. P. 707–713.
12. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // Ann. Surg. 1994. Vol. 220, No. 3. P. 391–401.
13. Haagensen C.D. Diseases of the breast, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1971. 1050 p.
14. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast. II. Criteria of operability // Ann. Surg. 1943. Vol. 118, No. 6. P. 859–870.
15. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // Ann. Surg. 1894. Vol. 20, No. 5. P. 497–555.
16. Inglebi H., Gershon C.J. Comparative anatomy, pathology, and roentgenology of the breast. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1960. 472 p.
17. Keynes G. The radium treatment of carcinoma of the breast // Br. J. Surg. 1932. Vol. 19, No. 2. P. 415–480.
18. Losken A., Pinell-White X., Hart A.M. [et al.]. The oncoplastic reduction approach to breast conservation therapy: benefits for margin control // Aesthet. Surg. J. 2014. Vol. 34, No. 8. P. 1185–1191.
19. Madden J.L. Modified radical mastectomy // Surg. Gynecol. Obstet. 1965. Vol. 121, No. 6. P. 1221–1230.
20. Meyer W. An improved method of the radical operations for carcinoma of the breast // Med. Rec. 1894. No. 46. P. 746–749.
21. Murawa P., Murawa D., Adamczyk B. [et al.]. Breast cancer: actual methods of treatment and future trends // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2014. Vol. 19, No. 3. P. 165–172.
22. Patey D.H., Dyson W.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // Br. J. Cancer. 1948. Vol. 1, No. 2. P. 7–13.
23. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning // Plast. Reconstr. Surg. 1991. Vol. 87, No. 6. P. 1048–1053.
24. Urban J.A. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of internal mammary lymph-node chain // Cancer. 1952. No. 5. P. 992–1008.
25. Veiga D.F., Veiga-Filho J., Ribeiro L.M. [et al.]. Evaluations of aesthetic outcomes of oncoplastic surgery by surgeons of different gender and specialty: a prospective controlled study // Breast. 2011. Vol. 20, No. 5. P. 407–412.
26. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial // Eur. J. Cancer. 1990. Vol. 26, No. 6. P. 668–670.
27. Veronesi U., Volterrani F., Luini A. [et al.]. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer // Eur. J. Cancer. 1990. Vol. 26, No. 6. P. 671–673.
28. World Cancer Report 2014. URL: <http://www.esmo.org/Oncology-News/World-Cancer-Report-2014> (дата обращения: 14.06.2016).

Поступила в редакцию 30.06.2016.

#### SURGICAL TREATMENT OF A BREAST CANCER: HISTORY AND TRENDS

V.I. Nevozhay<sup>1</sup>, V.I. Apanasevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Regional Clinical Center of Specialized Medical Care (30/37 Ubovichka St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Summary.** The research is a literature review dedicated to the evolution of surgical treatment of breast cancer. Over the last century there was a paradigm shift from surgical tactics mastectomy (removal of the aden with the lymph nodes) to a lumpectomy (removal of the tumor from the aden) in combination with a biopsy of the signal node, radiation therapy, or oncoplastic surgery. In recent years, surgical treatment strategy for breast cancer is reviewed in the direction of aesthetic surgery. It has become possible due to the development of theoretical ideas about the nature of the disease, and the improvement of adjuvant therapies. Currently, in addition to medical problems it becomes important an achievement of the optimal aesthetic result and the maximum extension of high-quality and socially active life of patients.

**Keywords:** radical mastectomy, quadrantectomy, lumpectomy, aesthetic result.

УДК 616.33-002.44-085.32: 577.112.5

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.14-16

## Влияние глипролинов на процессы язвообразования в эксперименте

И.В. Толстенок, М.Ю. Флейшман, Е.В. Слободенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Широкий спектр биологической активности регуляторных пептидов семейства глипролинов позволяет считать их перспективными фармагентами. Выявлена способность пептидов глипролинового ряда проявлять противоязвенную активность. Трипептид проглипрол обладает ею в большей степени, что позволяет говорить о возможности создания на его основе нового лекарственного препарата. В работе рассмотрены общие представления о регуляторных пептидах, приведены некоторые литературные данные о влиянии пептидов семейства глипролинов и пептида семакс на процессы язвообразования, а также суммированы возможные механизмы действия олигопептидов.

**Ключевые слова:** регуляторные пептиды, проглипрол, семакс, язвенная болезнь.

В поддержании гомеостаза организма активно участвуют нервная, иммунная и эндокринная системы. Средством коммуникации между ними служат регуляторные пептиды [3]. Эти биологически активные вещества помогают запускать первичную ответную реакцию на внешние и внутренние факторы, воздействующие на организм [7, 28]. Число известных биологически активных олигопептидов природного происхождения на сегодняшний день превышает десять тысяч [11]. Они участвуют в многочисленных биохимических процессах, влияя в том числе на регуляцию, дифференцировку и межклеточные взаимодействия [24, 29, 30]. Наличие эндогенных регуляторных пептидов в организме и разнообразие их функций обусловило возникновение гипотезы о «функционально-непрерывной совокупности (континууме) эндогенных природных олигопептидов», сформулированной И.П. Ашмариным и М.Ф. Обуховой [2, 11]. Предполагается, что основным механизмом их проникновения в клетку служит пиноцитоз [32]. Взаимодействие пептидов с организмом было изучено на разных уровнях организации живого [1, 31]. Глипролин проглипрол (PGP – ProGlyPro) взаимодействует с различными типами рецепторов. Этот олигопептид снижает выраженность гиперактивации дофаминовой системы при введении агониста дофаминовых рецепторов апоморфина. Более выраженные эффекты получены при его введении *in vitro*, чем *in vivo* [17]. PGP взаимодействует с  $\alpha$ -адренорецепторами, ослабляя адренергические влияния. Показано, например, снижение тонуса аорты при предварительном стимулировании его норэпинефрином [5]. Глипролины обладают широким спектром биологической активности, в том числе способны влиять на процессы язвообразования.

Язвенная болезнь – распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, занимающее доминирующее положение среди патологий данной системы [14]. В национальном руководстве по гастроэнтерологии уточняется, что это заболевание часто рецидивирующее, с возможностью хронизации патологического процесса [12]. Большую роль в патогенезе язвенной болезни играет бактериальный фактор – *Helicobacter pylori* [13]. Среди причин ее развития называют также

и генетическую предрасположенность [18]. Реализуется такая генетическая «программа» при влиянии ряда неблагоприятных факторов, в том числе – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [8]. Последние служат препаратами выбора при ревматизме и некоторых других заболеваниях. Местным механизмом язвообразования при воздействии НПВП считают запуск процессов перекисного окисления липидов [19, 23]. По мнению А.В. Калинина [13], главным спусковым механизмом язвенной болезни может стать дисбаланс между факторами «агрессии» и «защиты» слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

Длительный прием НПВП повышает риск возникновения нежелательных побочных эффектов (язвообразования) в 3–10 раз [33]. В 2004 г. ВОЗ был составлен ранжированный список препаратов этой группы по относительному риску возникновения осложнений при курсовом приеме: индометацин (относительный риск – 2,25), напроксен (относительный риск – 1,83), диклофенак (относительный риск – 1,73), пироксикам (относительный риск – 1,66), теноксикам (относительный риск – 1,43), ибупрофен (относительный риск – 1,43) и мелоксикам (относительный риск – 1,24).

Современная фармакотерапия язвенной болезни предполагает комплексный подход [9], где есть место и регуляторным пептидам. Например, даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) является официальным лекарственным средством. Также имеются данные о влиянии глипролинов, в том числе PGP, на процессы язвообразования. Действие пептидов данного семейства изучено на некоторых моделях язвообразования, в том числе на модели НПВП-индуцируемой гастропатии [29]. Наибольшую противоязвенную активность здесь проявили PGP и гексапептид GlyProGlyProGlyPro (GPGPGP) [21].

Глипролины воздействуют на гомеостаз слизистой оболочки желудка через несколько факторов защиты. Прежде всего, это влияние через симпатическую нервную систему: усиление крово- и лимфотока в слизистой оболочке, стимуляция секреции бикарбонатов и слизиобразования [10, 13, 20]. PGP уменьшает эффекты агрессивных факторов: кислой секреции (базальной и стимулированной), а также провоспалительной активации тучных клеток [26, 27].

З.В. Бакаева и др. [6] сравнивали гастропротективные свойства семакса и его метаболитов, в том числе PGP, на этанольной, стрессорной и водоиммерсионной моделях язвообразования. Пептиды вводились экспериментальным животным внутрибрюшинно. Оказалось, что в дозе 0,37 мкмоль/кг PGP снижал площадь поврежденной слизистой оболочки желудка на 40 %, тогда как семакс – на 80 %. В дозе 3,7 мкмоль/кг оба пептида проявляли одинаковый противоязвенный эффект (снижение площади повреждения на 80 %).

К.Е. Багликова и др. [4] исследовали замещение в структуре глипролина аминокислоты пролин (Pro) гидроксипролином (Hyp) на этаноловой модели язвообразования. В эксперименте животным вводили пептиды как внутрибрюшинно, так и внутривентрикулярно (3,7 мкмоль/кг и 0,37 мкмоль/кг). Были исследованы глипролины структуры GP, PG, PGP, GPG, PGPG, GPGR, GPGPG, PGPGR, PGPPGR, а также их аналоги HupG, GHup, HupGP, PGHup. Из девяти исследованных соединений повышение устойчивости слизистой оболочки желудка при этаноловой модели язвообразования продемонстрировали только четыре – PG, PGP, GPGR, GPGPG. Гидроксипролин-содержащие пептиды оказались неэффективны. Замена в пептиде PGP по C- или N-концу на аминокислоту Hup, не уменьшало площади язв, а наоборот индуцировало ее увеличение.

Влияние PGP и его ацетилированной формы Ac-PGP на экспрессию генов цитокинов изучали на этаноловой модели язвообразования [22]. Определяли активность мРНК десяти цитокинов:  $\alpha$ -интерферон, интерлейкины 1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10 и 12, фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Было установлено, что трипептид PGP в отличие от Ac-PGP снижал площадь язв на 38 %. Через час после его введения увеличивалось число животных с экспрессией гена интерлейкина-1 $\beta$ . Также было показано, что Ac-PGP угнетает экспрессию генов  $\alpha$ -интерферона и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Авторы предполагают, что эти цитокины освобождают активные формы кислорода, что в свою очередь может вести к нарушению гомеостаза слизистой оболочки желудка. В связи с этим актуальным остается вопрос: почему Ac-PGP не обладает противоязвенным эффектом? Также интересно то, что глипролин PG оказывает антиязвенный эффект на моделях язвообразования с периферическим механизмом патогенеза. Пептиды PGP и GPGPG имеют и центральные, и периферические механизмы действия [15, 16, 25].

Изучение регуляторных пептидов семейства глипролинов проходит на протяжении длительного времени и актуально на сегодняшний день по нескольким причинам. Во-первых, глипролины имеют широкую базу экспериментальных исследований, в том числе и на различных моделях язвообразования. Во-вторых, пополняется база данных для изучения новых структур глипролинов; PGP уже рассматривается как перспективное лекарственное средство при язвообразовании. В-третьих, для НПВП-гастропатий – широко распространенной патологии – может быть разработана лекарственная форма, содержащая PGP.

## References

1. Akimov M.G., Gretskeya N.M., Sinitsyna I.A. [et al.]. Synthesis of a new fluorescent analogue of the glyprolyl and the investigation of transport mechanisms into cultured cells pheochromocytoma of a rat // Reports of AS. 2015. Vol. 460, No. 2. P. 224–227.
2. Ashmarin I.P., Obukhova M.F. Regulatory peptides, functional and continuous complex // Biochemistry. 1986. Vol. 51, No. 4. P. 3.
3. Ashmarin I.P., Kamenskiy A.A., Lyapina L.A. [et al.]. Glyproline as independent regulators and stabilizer of other peptides // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2002. No. 1. P. 24.
4. Baglikova K.E., Trufanova A.V., Bakaeva Z.V. [et al.]. The effect of hydroxyproline- and proline containing on ethanol ulceration // Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology. 2009. No. 1. P. 9–13.
5. Bakaeva Z.V., Badmaeva K.E., Sergeev I.Yu. Samonina G.E. The effect of glyprolines on noradrenaline tonus of isolated ring segment of rat aorta // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003. Vol. 135, No. 4. P. 390–393.
6. Bakaeva Z.V., Baglikova K.E., Klimova P.A. [et al.]. Comparison of the gastroprotective properties of Semax and its metabolites // Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology. 2009. No. 4. P. 3–7.
7. Boldyreva Yu.V. Oligopeptides as key regulators of the living // Medical science and education of Ural. 2012. Vol. 13, No. 2. P. 72–75.
8. Vasilyev Yu.V. Peptic ulcer disease: pathogenesis, modern diagnosis and treatment strategy // Practical Medicine. 2003. No. 4. P. 56–60.
9. Volodina M.A., Merchieva S.A., Sebensova E.A. [et al.]. Effects of neonatal administration of flvoxamine to white rats and their correction by the drug Semaks // Biology Bulletin. 2014. No. 4. P. 391–397.
10. Zhuykova S.E. Influence of some proline-containing peptides on gastric mucosal homeostasis in animal experiments: thesis, MD. M., 2003. 240 p.
11. Zamyatnin A.A., Voronina O.L. Dietary protein fragments - regulatory oligopeptides // Biochemistry. 2012. Vol. 77, No. 5. P. 622–632.
12. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media, 2014. 480 p.
13. Kalinin A.V. Peptic ulcer: from pathogenesis to treatment // Pharmateca. 2002. No. 9. P. 64–73.
14. Klimov A.E., Lebedev N.V., Malkarov M.A. [et al.]. The treatment of patients with gastroduodenal ulcer bleeding // RMJ. 2007. No. 2. P. 16–18.
15. Kopylova G.N., Smirnova E.A., Sanzhieva L.Ts. [et al.]. Glyprolines and Semaks reduce stressors microcirculation disturbances in the mesentery // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003. Vol. 136, No. 11. P. 497–499.
16. Kurzanov A.N. The role of peptidergic transmission of information in extensional regulation of life-sustaining activity // Fundamental research. 2011. No. 10–3. P. 590–592.
17. Meshavkin V.K., Batischeva E.Yu. Kost N.V. [et al.]. The effect of tripeptide Pro-Gly-Pro on dopamine system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 151, No. 4. P. 410–413.
18. Polyantsev A.A., Bosko O.Yu. The treatment of peptic ulcer disease in the surgical clinic // Regional clinical – 100: scientific collection. Volgograd: VolSMU Press, 2005. P. 68–74.
19. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamenchik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (review) // Journal of New Medical Technologies. 2011. Vol. 18, No. 2. P. 86–89.
20. Samonina G.E., Kopylova G.N., Sergeev V.I. [et al.]. Correction of gastric blood flow as one of the possible mechanisms of anti-ulcer effects of short proline-containing peptides // Russian Journal of Physiology. 2001. Vol. 87, No. 11. P. 1488–1492.
21. Sangadzhieva A.D., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. [et al.]. The change of a cytokine profile in rats with tread ulcerative effects

- of glyprolines. The effect of glyprolines (PGP and N-acetyl-PGP) on the expression of cytokine genes with ethanol injury of the stomach // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2013. No. 2. P. 7–11.
22. Sangadzhieva A.D., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. [et al.]. The effect of glyprolines PGP and N-acetyl-PGP on the expression of cytokine genes with stress and acetate ulceration // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2014. No. 4. P. 3–8.
  23. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N., Kukes V.G., Petrov V.I. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Manual*. Smolensk: SSMU. 2008. 54 p.
  24. Tolstenok I.V., Fleyshman M.Yu., Sazonova E.N. [et al.]. Impact of proline-containing oligopeptide PGP and RGP on proliferation and protein synthetic activity in pulmonary fibroblasts under oxidative stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. No. 1. P. 50–53.
  25. Trufanova A.V., Samonina G.E., Zolotarev Yu.A., Shevchenko K.V. Investigation of the degradation glyproline-containing peptides (PGP and GPGPGP) under the action of aggressive factors in vitro // *Experimental Gastroenterology*. 2011. No. 7. P. 53–55.
  26. Umarova B.A., Bondarenko N.S., Kopylova G.N., Samonina G.E. Peptide PGP affects the secretion of beta-hexosaminidase and histamine with peritoneal mast cells of rats in vitro // *Membrane and Cell Biology*. 2011. Vol. 28, No. 4. P. 262–266.
  27. Falaleeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V. [et al.]. Effect of proline-containing peptides-PRO-GLY-PRO and its metabolites GLY-PRO AND PRO-GLY on gastric acid secretion in rats // *World of Medicine and Biology*. 2010. Vol. 6, No. 2. P. 189–193.
  28. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of fluorescently-labeled short peptides in HeLa cell nucleus and the specific interaction with the peptides and deoxyribonucleotides of DNA in vitro // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76, No. 11. P. 1505–1516.
  29. Fleyshman M.Yu., Tolstenok I.V., Lebedko O.A. [et al.]. Effect of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in the gastric mucosa of mice under physiological conditions and at the administration of non-steroid anti-inflammatory drugs // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159, No. 4. P. 500–503.
  30. Khavinson V.Kh. Epigenetic aspects of peptide regulation of aging // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 1. P. 11–16.
  31. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators - a new class of geroprotectors // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 4. P. 696–708.
  32. Khavinson V.Kh., Solovev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. The mechanisms of the biological activity of short peptides: the penetration into the cell and the epigenetic regulation of gene expression // *Biology Bulletin Reviews*. 2013. Vol. 133, No. 3. P. 210–216.
  33. Khotimchenko M.Yu., Razina T.G., Shilova N.V. [et al.]. The preventive effect of calcium alginate in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats // *Pacific Medical University*. 2007. No. 4. P. 42–44.

Поступила в редакцию 20.04.2016.

#### THE IMPACT OF GLYPROLINES ON PROCESSES OF ULCERATION IN THE EXPERIMENT

I.V. Tolstenok, M.Yu. Fleyshman, E.V. Slobodenyuk  
Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

**Summary.** A wide range of biological activity of regulatory peptides of glyproline family allows us to consider them promising pharmacological agents. We detected the ability of peptides of glyproline range to show an anti-ulcer activity. Tripeptide proglyprol exhibits it in a greater degree which suggests the possibility of creating on its basis a new drug. The paper discusses the general idea of the regulatory peptides, there are some published data about the effect of the peptides of glyproline family and peptide semax on the ulcer formation processes and summarizes the possible mechanisms of oligopeptides action.

**Keywords:** regulator peptides, proglyprol, semax, ulcer disease.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 14–16.

УДК 615.32: 577.121

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.16–18

## Некоторые результаты и тенденции развития исследований морских биологически активных метаболитов

В.А. Стоник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток-22, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

Представлены материалы доклада на международной научно-практической конференции «Современная медицина: Восток–Запад – взгляд в будущее», которая состоялась в Тихоокеанском государственном медицинском университете 3 октября 2016 г. Морские биологически активные метаболиты активно изучают ученые более 40 стран, и результаты этих исследований описаны приблизительно в 10 тысячах научных статей. Они привели к открытию около 27 тысяч новых низкомолекулярных природных соединений, в том числе тех, на основе которых было создано около десятка высокоэффективных медицинских препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и других областей медицины. В последние годы в рамках этой быстроразвивающейся научной области стали возникать новые направления, находящиеся на стыке клеточной биологии, микробиологии, молекулярной генетики, биотехнологии и фундаментальной медицины. В статье обсуждаются некоторые результаты, полученные при реализации этих направлений. Они рассмотрены на примерах работ по поиску, выделению, структурному анализу и биологической активности природных соединений, которые опубликованы Тихоокеанским институтом биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (ТИБОХ) в последние годы.

**Ключевые слова:** морские природные соединения, морские лекарства, глубоководные организмы, молекулярная генетика.

Быстроразвивающиеся исследования низкомолекулярных морских метаболитов каждый год увеличивают число известных природных соединений

Стоник Валентин Аронович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, директор ТИБОХ ДВО РАН; e-mail: stonik@piboc.dvo.ru

приблизительно на тысячу. Около десяти применяемых в медицине лекарственных препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и некоторых других разделов медицины уже разработаны на основе морских природных соединений. Среди них широкоую

известность получили противоопухолевые лекарства нового поколения [11].

Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова – один из крупных центров изучения природных соединений в нашей стране, причем, наряду с различными метаболитами морского происхождения, здесь также исследуют природные соединения из наземных растений и микроорганизмов. Ежегодно в ТИБОХ устанавливается химическая структура, по крайней мере, 50–100 новых соединений, изучается их биологическая активность, а в некоторых случаях – и молекулярные механизмы биологического действия.

Морские биологические объекты для этих исследований собирают легкодоступным способом и с помощью глубоководного драгирования во время морских экспедиций научно-исследовательского судна «Академик Опарин» и на морской экспериментальной станции института в бухте Троицы Японского моря.

Для выделения биологически активных веществ используют высокоэффективную жидкостную хроматографию. Строение биологически активных веществ устанавливают методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрологии. Биологическую активность определяют на различных клеточных культурах из коллекции клеточных культур ТИБОХ, а также на экспериментальных животных с помощью магнитной томографии на томографе Pharmascan.

В результате изучения морских природных соединений созданы лекарственные препараты «Гистохром для кардиологии», «Гистохром для офтальмологии», «Коллагеназа КК», а также многочисленные биологически активные добавки к пище, в том числе «Фуколам», «Фуколам экстра», «Каррагинан ДВ» и другие. Разработанные в институте продукты для пищевого или медицинского применения такие, как безалкогольные бальзамы серии «Гербамарин», «Уссурийский бальзам», биопрепараты на основе приморского меда «Золотой рог», а также диагностические наборы для определения онкофетального гликопротеина и антител к псевдотуберкулезным антигенам, выпускают несколько компаний.

Большое разнообразие и уникальные свойства морских природных веществ стимулируют доклиническое и/или клиническое изучение еще нескольких десятков потенциальных лекарств в разных странах мира, включая Россию. Так, ученые ТИБОХ исследуют возможности медицинского применения нескольких потенциальных препаратов, в том числе «Кумазида» на основе биоактивных веществ из дальневосточной голотурии *Cucumaria japonica*. «Кумазид» обладает сильным иммуностимулирующим действием, ингибирует множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, проявляет радиозащитное действие. Он может найти применение при лечении различных выражений иммунодефицита и в качестве вспомогательного средства в онкологии [2]. Другое природное соединение – потенциальная субстанция для лекарственных препаратов – это триптантрин (коуропитин). Мазевая форма на основе триптантринина и хитозана запатентована под названием «Коурохитин». Этот препарат изучают

как возможное средство для лечения аллергических дерматитов, которое к тому же обладает противобактериальными и противогрибковыми свойствами [1].

В общем, около 27 тысяч новых индивидуальных соединений, описанных приблизительно в десяти тысячах научных статей, были выделены химиками из экстрактов морских макро- и микроорганизмов [4]. Более 40 стран участвуют в этих исследованиях, причем Россия входит в число дюжины стран, где такие научные работы проводят наиболее активно [3]. Особенно активно в ТИБОХ изучают стероидные метаболиты, гликозиды, алкалоиды, углеводы и ферменты.

Работы с морскими биоактивными веществами все в большей мере приобретают черты междисциплинарных исследований. В них участвуют не только химики, фармакологи, физиологи и медики, но и специалисты в области органического синтеза, микробиологии, генетики и классической гидробиологии. Интенсифицируется использование в этой области методов молекулярной и клеточной биологии, генетической инженерии, а также биотехнологий и компьютерных технологий.

В последние годы наметились новые тенденции подобных исследований. Так, при поиске новых биологических объектов с целью выделения из них природных соединений большое внимание стали привлекать редкие виды морских организмов, обитающие в необычных условиях. Это так называемые экстремофилы, например, виды, заселяющие глубоководные впадины, и организмы, живущие в условиях крайне низких или необычно высоких температур. В качестве примера выделения биологически активных веществ из таких организмов можно привести получение тритерпеновых гликозидов (такие вещества являются обычно сильными иммуностимуляторами) из морского огурца (голотурии) *Kolga hyalina* (Elpidiidae, Elasiopodida), собранного в котловине Амундсена (Арктика) с глубины 4354 м [10]. Новый пептидный антибиотик был получен из морской бактерии *Paenibacillus profundus* КММ 9420<sup>T</sup>, выделенной из образца донных осадков с глубины 488 м в Японском море во время одной из морских экспедиций [6].

Другая тенденция состоит в возрастающем интересе к морским микроорганизмам как источнику биологически активных веществ, причем все чаще изучают эпифитные и симбионтные морские бактерии и грибы. В единственной в России коллекции морских микроорганизмов (официальный акроним КММ), созданной в нашем институте, значительная часть бактерий, в том числе и многие десятки впервые описанных видов, были получены из морских мест обитания. Изучаются также изоляты грибов, собранных с поверхности морских растений и животных. Сбор таких микроорганизмов осуществляется на разных широтах от Арктики до тропических акваторий, а по количеству выделенных из морских грибов биологически активных соединений российские ученые занимают одно из первых мест в мире. Например, недавно из морских изолятов *Penicillium thomii* и *Penicillium lividum*, собранных с поверхности водорослей, получены необычные спорокетали с интересными биологическими активностями [12].

Было показано, что симбионтные микроорганизмы губок и асцидий являются истинными продуцентами многих высоко активных веществ, выделенных из этих морских беспозвоночных, в том числе таких веществ, которые известны как активные субстанции новых лекарств. Более того, было установлено, что некоторые симбионтные микроорганизмы относятся к неизвестным ранее типам бактерий, например, к типу *Poribacteria*, обнаруженному в губках [5]. Открытие нового типа бактерий относится к числу самых важных событий в микробиологии в текущем столетии.

Интересное направление изучения природных соединений, в том числе морского происхождения, связано с попытками стимулировать работу так называемых «молчащих генов», которые репрессированы в геноме. Иногда это удается сделать при смешанном культивировании нескольких разных микроорганизмов. В результате в смешанной культуре протекает биосинтез веществ, отсутствующих в каждом из исходных микроорганизмов. Так, новый метаболит диорцинол J и четыре ранее известных диорцинола были получены при совместном культивировании грибов *Aspergillus sulphureus* КММ 4640 и *Isaria feline* КММ 4639 [13]. Ранее в *A. sulphureus* находили только один диорцинол, а в другом сокультивированном виде грибов этих веществ не обнаруживали никогда.

Интенсивно развиваются новые методы структурных исследований и способы разделения сложных смесей природных соединений. В результате стало возможным установление строения биологически активных соединений даже в тех случаях, когда в руках исследователей оказывалось ничтожно малое количество индивидуальных веществ, в частности, так называемых «минорных метаболитов», которые в больших количествах выделить крайне затруднительно. В некоторых случаях удалось установить сложные структуры веществ, которые были получены в количествах, составляющих десятые и даже сотые доли миллиграмма [7].

Много новых интересных находок было сделано с привлечением к изучению молекулярных механизмов действия природных соединений современных молекулярно-биологических и фармакологических методов, например, при совместном изучении корейскими и российскими учеными особенностей фармакологического действия препаратов серии «Гистохром» [9]. Междисциплинарный подход к исследованиям морских природных соединений открывает перспективы получения новой волны результатов в этой области науки [8].

Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в изучении морских биологически активных веществ, увеличилось число созданных на их основе лекарственных препаратов, применяемых в медицине. Дальневосточные ученые внесли существенный вклад в эти достижения. Результативность изучения природных соединений как подхода к созданию новых лекарств и других биопрепаратов оказалась в 2–3 раза более высокой, чем использование для этой цели ненаправленного органического синтеза.

## References

1. Popov A.M., Krivoschapko O.N., Tsybul'skiy A.V. [et al.]. Therapeutic activity of 'Kourohitin' drug in modeling allergic dermatitis // Journal of Biopharmaceutics. 2014. Vol. 7. P. 24–30.
2. Aminin D.L., Gorpenchenko T.Y., Bulgakov V.P. [et al.]. Triterpene glycoside cucumarioside A2-2 from sea cucumber stimulates mouse immune cell adhesion, spreading, and motility // Journal of Medicinal Food. 2011. T. 14. P. 594–600.
3. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. [et al.]. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2014. T. 31. P. 160–258.
4. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. [et al.]. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2016. T. 33. P. 382–431.
5. Fieseler L., Horn M., Wagner M., Hentschel U. Discovery of the novel candidate phylum *Poribacteria* in marine sponges // Appl. Environ. Microbiol. 2004. T. 70. P. 63724–63732.
6. Kalinovskaya N.I., Romanenko L.A., Kalinovskiy A.I. [et al.]. A new antimicrobial and anticancer peptide producing by the marine deep sediment strain "Paenibacillus profundus" sp. nov. SI 79 // Natural Product Communication. 2013. T. 8. P. 381–384.
7. Molinski T.F. Microscale methodology for structure elucidation of natural products // Curr. Opin. Biotechnol. 2010. T. 21. P. 19–826.
8. Montaster R., Luesch H. Marine natural products: a new wave of drugs? // Future Med. Chem. 2011. T. 3. C. 1475–1489.
9. Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J. [et al.]. Echinochrome A improves exercise capacity during short-term endurance training in rats // Marine Drugs. 2015. T. 13. P. 5722–5731.
10. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A. [et al.]. Kolgaosides A and B, two new triterpene glycosides from the Arctic deep water sea cucumber *Kolga hyalina* (Elasipodida: Elpidiidae) // Nat. Prod. Commun. 2014. T. 9. P. 1259.
11. Stonik V.A. Studies on marine natural products as a road to new drugs // Herald of the Rus. Acad. Sci. 2016. T. 86. P. 217–225.
12. Zhuravleva O.I., Sobolevskaya M.P., Afiyatullof Sh.Sh. [et al.]. Sargassopenillines A–G, 6,6-spiroketals from the alga-derived fungi *Penicillium thomii* and *Penicillium lividum* // Marine Drugs. 2014. T. 12. P. 5930–5938.
13. Zhuravleva, O.I., Kirichuk, N.N., Denisenko, V.A. [et al.]. New diorcinol J produced by co-cultivation of marine fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria feline* // Chem. Nat. Compd. 2016. T. 52. P. 227–228

Поступила в редакцию 14.11.2016.

## SOME RESULTS AND NEW TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF STUDIES ON MARINE BIOLOGICALLY ACTIVE METABOLITES

V.A. Stonik

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS (159 100 Let Vladivostoku Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Summary.** This article represents a lecture at the International Conference "The future of modern medicine in the East-West medical perspective", which has been held at the Pacific State Medical University (Vladivostok) on October 3, 2016. Scientists from more than 40 countries are studying marine bioactive metabolites. Results of these investigations have been described in almost ten thousands scientific articles containing the information about 27 thousands low molecular weight natural compounds. Near a dozen effectively acting drugs, created on the basis of these metabolites, has been applied in different fields of medicine, including oncology, cardiology, and ophthalmology. Recent years new trends have appeared at the interface between natural products chemistry, cellular biology, microbiology, molecular genetics and fundamental medicine. Some results obtained in the framework of these trends are discussed in this article. Several examples of the studies on natural products, carried out at G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, were shown in order to illustrate the achievements, connected with the search for, isolation, structure elucidation, and biological activity of marine natural products.

**Key words:** marine natural products, marine drugs, deep-water organisms, molecular genetics.

УДК 616-053.3-056.43-07: 613.287

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22

## Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста

Т.А. Шуматова<sup>1</sup>, С.Н. Шишацкая<sup>1</sup>, Е.С. Зернова<sup>1</sup>, А.Н. Ни<sup>1</sup>, Э.Ю. Катенкова<sup>1</sup>, Н.Г. Приходченко<sup>1</sup>, Л.А. Григорян<sup>1</sup>, С.В. Егорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

Обследованы 60 детей первого года жизни с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока (АБКМ): 30 детей с АБКМ и 30 детей с вторичной лактазной недостаточностью. Проводили оценку клинических симптомов с помощью инструмента CoMiSS, интенсивность кожного синдрома оценивали на основе индекса SCORAD, в копрофильтратах определяли эндогенные белки и пептиды:  $\beta$ -дефензин 2, зонулин, эозинофильный катионный протеин. Показано, что широкое использование CoMiSS и шкалы SCORAD медицинскими работниками первичного звена позволит на начальном этапе отбирать детей с подозрением на АБКМ. Внедрение в повседневную клиническую практику биомаркеров, определяемых в копрофильтратах, предоставит возможность улучшить диагностику данного заболевания, избегая инвазивных методов исследования и провокационных диет.

*Ключевые слова:* лактазная недостаточность, эндогенные белки и пептиды, CoMiSS, SCORAD.

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), являясь самым распространенным аллергическим заболеванием среди детей первого года жизни, может носить системный характер с поражением кожи, органов желудочно-кишечного и респираторного трактов. Несвоевременная диагностика АБКМ способствует возникновению полидефицитных состояний и нарушениям физического и нервно-психического развития детей [3, 4, 12]. У младенцев ранняя постановка диагноза часто затруднительна ввиду неспецифичности проявлений АБКМ, а также схожести ее клинической симптоматики с проявлениями ряда других заболеваний. До настоящего времени вопросы лабораторной диагностики данного вида аллергии остаются предметом дискуссий, поскольку здесь не существует каких-либо специфичных и надежных диагностических тестов [1, 7, 11]. Широкое внедрение в практику здравоохранения новых методов диагностики у детей грудного возраста вызывает определенные трудности, связанные с инвазивностью манипуляций. Указанные проблемы актуальны и для мировой педиатрической практики. С целью улучшения информированности педиатров о первичных симптомах АБКМ группой ведущих специалистов-экспертов для распознавания и оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока у детей, была разработана клиническая шкала CoMiSS [11]. По мнению авторов, использование данной шкалы должно способствовать совершенствованию отбора пациентов для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями со схожими клиническими проявлениями и для подтверждения аллергической природы нарушений, то есть улучшать постановку предварительного диагноза. Однако для подтверждения и постановки клинического

диагноза во многих случаях необходимо применение инвазивных методов лабораторной диагностики. Следовательно, разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивной верификации АБКМ у детей первого года жизни является актуальной задачей. Особенное значение имеет диагностика данной патологии на ранней стадии развития, при наличии изолированной гастроинтестинальной симптоматики без признаков поражения кожи. Совершенствование ранней диагностики АБКМ позволит своевременно назначить адекватную терапию, предупредить развитие дефицитных состояний и белково-энергетической недостаточности.

Цель исследования: проанализировать возможности использования оценочной клинической шкалы CoMiSS и неинвазивного определения эндогенных пептидов в копрофильтратах для повышения качества диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста.

### Материал и методы

Проведено клиническое наблюдение и лабораторное обследование 60 детей первого года жизни с подозрением на АБКМ. Для решения поставленных задач все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу было включено 30 детей с диагностированной АБКМ. Диагностика осуществлялась в соответствии с современными нормативными документами: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока (2015), рекомендации ESPGAN (2012) и EAACI (2014) [2, 9, 10]. Пациенты этой группы имели отягощенный аллергоанамнез, у них определяли рецидивирующие высыпания на коже, неустойчивый стул, вздутие живота, кишечные колики, срыгивание, беспокойство

после кормления, недостаточные прибавки в массу тела. 2-ю группу сформировали 30 пациентов аналогичного возраста с клиникой неустойчивого стула, задержкой стула, беспокойством после кормления, немотивированным плачем в течение дня, срыгиванием, вздутием живота, кишечными коликами. Родители детей, вошедших во 2-ю группу, указывали на наличие у себя и/или ближайших родственников в анамнезе различных аллергических заболеваний. В результате комплексного обследования пациентам данной группы был подтвержден диагноз вторичной лактазной недостаточности. Группу контроля составили 20 здоровых детей соответствующего возраста.

Тяжесть кожных проявлений у наблюдаемых пациентов оценивалась согласно индексу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), рассчитанному по формуле:

$$A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

где А – площадь пораженной кожи в %; В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна). Легкой формы поражения кожи соответствует SCORAD до 20 баллов, среднетяжелой – 20–40 баллов, тяжелой – более 40 баллов.

Характер стула определяли по Бристольской шкале. Каждому типу стула присваивались баллы: 1-й и 2-й типы – твердый стул (4 балла), 3-й и 4-й типы – нормальный стул (0 баллов), 5-й тип – мягкий стул (2 балла), 6-й тип – жидкий стул, несвязанный с инфекцией (4 балла), 7-й тип – водянистый стул (6 баллов).

Оценку клинических симптомов в группах проводили с помощью шкалы CoMiSS. Каждый из ее параметров оценивали по 6-балльной шкале, суммарное число баллов – от 0 до 33. Если сумма баллов оказывалась меньше 12, диагноз АБКМ был маловероятен, если общая сумма баллов больше или равна 12, то диагноз АБКМ вероятен, и выявленные симптомы, скорее всего, связаны с употреблением коровьего молока [5, 11].

У всех обследованных в копрофильтратах определяли содержание эндогенных белков и пептидов – β-дефензина 2, зонулина и эозинофильного катионного протеина (ЭКП) – методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа с использованием реактивов фирмы Immundiagnostik (Германия) на иммуноферментном автоматическом двухпланшетном анализаторе EVOLIS Twin Plus производства Bio-Rad (США). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Результаты принимались как достоверные при  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось в два этапа. На первом, согласно инструменту CoMiSS, была осуществлена оценка ведущих клинических симптомов, на втором – в копрофильтратах определяли содержание эндогенных белков и пептидов.

## Результаты исследования

В соответствии с индексом SCORAD установлено, что у 27 детей (90%) 1-й группы кожные проявления встречались в легкой и среднетяжелой форме, два ребенка имели тяжелую форму дерматита, и у одного выявлена изолированная гастроинтестинальная форма АБКМ. Во 2-й группе (вторичная лактазная недостаточность) 18 детей (60%) не имели поражения кожи, у 9 (30%) регистрировали легкие проявления атопического дерматита с преимущественной локализацией процесса на лице, шее, и только у 3 детей (10%) диагностированы среднетяжелые формы кожного синдрома. В группе здоровых детей поражения кожи отсутствовали.

При оценке характера стула в соответствии с Бристольской шкалой в 1-й группе выявлены следующие закономерности. У 10 детей (34%) преобладали запоры (1-й и 2-й типы формы кала), 15 детей (50%) имели жидкий стул (6-й и 7-й типы), и у 5 детей (16%) зафиксирован 5-й тип формы кала. Во 2-й группе водянистый стул (6-й и 7-й типы) определен в 18 случаях (60%), запоры (1-й и 2-й типы) регистрировались у 10 (33%) и размягчение стула – у 2 (7%) детей. Представители контрольной группы на момент обследования имели 4-й и 5-й типы формы кала.

При анализе выраженности клинических симптомов, характерных для АБКМ, в 1-й и 2-й группах суммарное количество баллов по шкале CoMiSS оказалось выше, чем в контроле, но между группами значимо не различалось. Расхождения в степени выраженности таких симптомов, как продолжительность плача, срыгивания, нарушения стула у детей 1-й и 2-й групп оказались недостоверными, а симптомы поражения кожи чаще встречались в 1-й группе. Поражение респираторного тракта не зарегистрировано ни у одного ребенка с вторичной гиполактазией (табл. 1). Это соответствует традиционным представлениям о схожести клинических проявлений пищевой аллергии и вторичной лактазной недостаточности у детей грудного возраста, особенно на начальной фазе заболевания. Следовательно, для подтверждения диагноза АБКМ возникает необходимость дальнейших диагностических мероприятий.

Таблица 1

Оценка клинических симптомов у детей с подозрением на АБКМ

Клинические симптомы	Шкала CoMiSS, баллы (M±m)		
	1-я группа	2-я группа	Контроль
Плач	4,23±0,89 <sup>1</sup>	2,00±1,83	0,75±0,85
Срыгивания	1,63±1,52	1,96±1,32	0,90±0,85
Изменения стула	4,06±1,23 <sup>1</sup>	4,66±0,96 <sup>1</sup>	0,60±0,94
Кожные симптомы	3,06±1,05 <sup>1,2</sup>	0,86±1,30 <sup>1</sup>	0
Респираторные симптомы	0,16±0,46	0	0
Сумма баллов:	13,10±2,49 <sup>1</sup>	10,85±1,98 <sup>1</sup>	2,70±1,44

<sup>1</sup> Разница с группой контроля статистически значима.

<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Содержание эндогенных пептидов и белков в копрофильтрахах

Пептиды и белки	Содержание в копрофильтрахах, нг/мл (M±m)		
	1-я группа	2-я группа	Контроль
β-дефензин 2	39,12±4,32 <sup>1</sup>	28,01±3,74	21,96±3,06
Зонулин	1,75±0,16 <sup>1,2</sup>	1,16±0,15 <sup>1</sup>	0,75±0,01
ЭКП	518,74±63,17 <sup>1,2</sup>	176,93±22,59	192,50±21,15

<sup>1</sup> Разница с группой контроля статистически значима.<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

На втором этапе исследования было показано, что увеличение содержания β-дефензина 2 в копрофильтрахах характерно только для детей с АБКМ (1-я группа). Концентрация пептида зонулина в копрофильтрахах у детей 1-й группы была в 1,5 раза выше, чем у детей 2-й группы (гиполактазия) и в 2,3 раза выше показателей контроля. Уровень ЭКП у пациентов с АБКМ в 2,9 раза превышал таковой у детей с вторичной гиполактазией и был в 2,7 раза выше показателей, характерных для здоровых детей (табл. 2) Следовательно, учитывая, что длительно нераспознанный синдром мальабсорбции ведет к формированию несостоятельности естественных барьеров слизистой оболочки желудка и кишечника, обуславливая нарушения водно-электролитного баланса и развитие белково-энергетической недостаточности, определение β-дефензина 2, зонулина и ЭКП в копрофильтрахах может быть рекомендовано для неинвазивного мониторинга аллергического воспаления в кишечнике на ранних стадиях заболевания еще до развития полидефицитных состояний [8].

#### Обсуждение полученных данных

Диагностика АБКМ у детей раннего возраста по-прежнему вызывает бурные дискуссии среди педиатров и аллергологов ввиду отсутствия универсальных диагностических тестов. В 2014 г. на базе педиатрического отделения Брюссельского университета проводился научный семинар, в ходе которого ведущие клиницисты-эксперты разных стран в области детской гастроэнтерологии и аллергологии разработали и утвердили оценочную шкалу CoMiSS, предназначенную для улучшения диагностики АБКМ. Предварительные итоги клинических исследований с использованием данной шкалы показывают, что прогностическая ценность этого инструмента в общей детской популяции достигает 80% [6]. Шкала CoMiSS облегчает постановку предварительного диагноза, способствуя отбору пациентов для проведения дальнейшей дифференциальной диагностики. Полученные нами данные по применению этой шкалы свидетельствуют о схожести клинической симптоматики АБКМ и вторичной лактазной недостаточности у детей грудного возраста. Не установлено статистически достоверных различий суммарной оценки выраженности клинических симптомов между группами младенцев с АБКМ и лактазной недостаточностью. Это говорит о малой эффективности инструмента

CoMiSS для диагностики АБКМ у детей грудного возраста. Следовательно, его клинические критерии не являются универсальными и требуют дальнейшего совершенствования.

В педиатрической практике для постановки диагноза АБКМ, как правило, требуются инвазивные методы лабораторной диагностики. При поражении желудочно-кишечного тракта особое место занимают лабораторные тесты, оценивающие повреждение слизистой оболочки путем оценки кишечной проницаемости. Наше исследование показало, что определение содержания β-дефензина 2, зонулина и ЭКП в копрофильтрахах можно использовать для неинвазивного мониторинга АБКМ у детей грудного возраста. Увеличение концентрации данных пептидов при интолерантности к белку коровьего молока свидетельствует о более глубоких и длительных изменениях в слизистой оболочке тонкой кишки при этом заболевании, по сравнению с вторичной гиполактазией.

#### Заключение

Инструмент CoMiSS улучшает постановку предварительного диагноза АБКМ у детей раннего возраста, способствует отбору пациентов для проведения дальнейшей дифференциальной диагностики. Совместное применение оценки кожного синдрома и индекса SCORAD, шкалы CoMiSS и определения содержания в копрофильтрахах β-дефензина 2, зонулина и ЭКП облегчает диагностику АБКМ у младенцев. Внедрение в повседневную клиническую практику биомаркеров, определяемых в копрофильтрахах, позволит улучшить диагностику данного заболевания, избегая инвазивных методов исследования и провокационных диет.

#### References

- Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Turti T.V. [et al.]. The allergy to cow's milk protein. Approaches and algorithms of the treatment // Current pediatrics. 2012. Vol. 11, No. 3. P. 65–69.
- Diagnosis and treatment of the allergy to cow's milk protein from the infant and young child nutrition: practical advice / edited by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik, S.G. Makarova. M.: Pediatr, 2014. 48 p.
- Kazyukova T.V. The allergy to cow's milk protein: the choice strategy of the clinical nutrition (literature review) // Effective Pharmacotherapy. Pediatrics. 2013. No. 3. P. 31–34.
- Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. [et al.]. Gastrointestinal manifestations of the allergy to cow's milk protein in children // Medical Council. 2014. No. 1. P. 28–34.
- Petrovskaya M.I., Namazova-Baranova L.S., Vinyarskaya I.V. [et al.]. Linguistic ratification and evaluation of the psychometric properties of the Russian version of the specialized questionnaire flip to assess quality of life of the child's family members with food allergies: first results // Pediatric pharmacology. 2015. Vol. 12, No. 6. P. 651–656.
- CoMiSS – a tool a tool to raise awareness about the symptoms of allergy to cow's milk protein and to assess their evolution // Current pediatrics. 2016. Vol. 15, No. 1. P. 112.
- Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Efremova I.V. [et al.]. Clinical and laboratory analysis of enteral nutritional support of children with severe disorders of intestinal absorption // Pacific Medical Journal. 2013. No. 1. P. 38–41.

8. Shumatova T.A., Shishatskaya S.N., Zernova E.S. [et al.]. Modern markers in the diagnosis of food intolerance in infants // Pacific Medical Journal. 2015. No. 3. P. 55–58.
9. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI, 2014. 278 p.
10. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. [et al.]. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. No. 2. P. 221–229.
11. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P. [et al.]. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children // Acta Paediatr. 2015. Vol. 104, No. 4. P. 334–339. doi: 10.1111/apa.12902.
12. Vandenplas Y., Marchand J., Meyns L. Symptoms, diagnosis, and treatment of cow's milk allergy // Curr. Pediatr. Rev. 2015. Vol. 11, No. 4. P. 293–297.

Поступила в редакцию 20.07.2016.

#### IMPROVING THE DIAGNOSIS OF COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN INFANTS

T.A. Shumatova<sup>1</sup>, S.N. Shishatskaya<sup>1</sup>, E.S. Zernova<sup>1</sup>, A.N. Ni<sup>1</sup>, E.Yu. Katenkova<sup>1</sup>, N.G. Prikhodchenko<sup>1</sup>, L.A. Grigoryan<sup>1</sup>, S.V. Egorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Regional Clinical Center of Specialized Medical Care (30/37 Uborevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Objective.** The research objective is to analyze the possibilities of using the rating clinical scale CoMiSS and the determination of endogenous proteins and peptides in coprofiltrates for the improvement of diagnosis of cow's milk protein allergy (CMPA) in infants.

**Methods.** The study included 60 infants of the first year of life with suspected CMPA: 30 infants with CMPA (the 1<sup>st</sup> group), and 30 infants with the secondary lactase deficiency (the 2<sup>nd</sup> group). The control group included 20 healthy infants. We assessed clinical symptoms using CoMiSS instrument and cutaneous syndrome based on SCORAD index, determined in coprofiltrates endogenous proteins and peptides:  $\beta$ -defensin 2, zonulin, eosinophilic cationic protein. **Results.** In the monitoring groups the total number of points on the scale CoMiSS the score was higher than in the control group, but not significantly different between groups. The differences in the severity of symptoms of lactase deficiency were also unreliable and symptoms of skin lesions were more common in the 1<sup>st</sup> group. The defeat of the respiratory tract is not registered in any of the child with a secondary hypolactasia. An increase in the  $\beta$ -defensin 2 in coprofiltrates was typical only for children with the CMPA, zonulin content in children of the 1<sup>st</sup> was 1.5 higher than that of children in the 2<sup>nd</sup> group, and 2.3 times higher than the control parameters. The level of eosinophil cationic protein in patients with the CMPA was 2.9 times higher than that of children in the 2<sup>nd</sup> group, and it was 2.7 times higher than in healthy children.

**Conclusions.** The widespread use of SCORAD index and the tool CoMiSS, and the analysis of the content of endogenous proteins and peptides in coprofiltrates can improve the diagnosis of the CPMA in infants by avoiding invasive research methods and provocative diets.

**Keywords:** lactase deficiency, endogenous proteins and peptides, CoMiSS, SCORAD.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 19–22.

УДК 618.177/.39-06:616-056.43-085

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.22–25

## Некоторые иммунологические механизмы невынашивания беременности и бесплодия при полинозе и возможные пути их коррекции

Г.И. Цывкина, Н.В. Григорьева, Г.А. Луценко, О.В. Петрова

Краевой клинический центр современных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

Обследованы 22 женщины с полинозом, имевшие в анамнезе эпизоды невынашивания беременности, и 31 женщина с полинозом, но без отягощенного акушерского анамнеза. Изменения иммунологических параметров у пациенток с полинозом имели схожую клиническую картину. Однако в группе с привычным невынашиванием беременности отмечалась высокая активность NK-клеток с цитотоксическим фенотипом. У женщин без отягощенного акушерского анамнеза NK-клетки определялись в пределах нормальных показателей и при беременности меняли свой фенотип на иммуносупрессивный.

**Ключевые слова:** истинные киллеры, T-лимфоциты, аллергия, плацента.

Классически привычным невынашиванием беременности, по рекомендации ВОЗ, принято называть ситуацию трех или более последовательных невынашиваний, однако в России практические врачи подразумевают под этим термином невынашивание более двух беременностей и устанавливают этот диагноз женщинам с двумя и более самопроизвольными прерываниями гестации. По определению ВОЗ, самопроизвольные выкидыши – потери беременности до 22 недель с массой плода менее 500 г, преждевременные роды – роды с 22 до 37 полных недель беременности с массой плода

от 500 г. В России ранними считаются выкидыши до 12 недель беременности, поздними – выкидыши в 12–22 недели. Ранее бытовало мнение, что основные причины привычного невынашивания – инфекции и хромосомные аномалии, недостаток прогестерона и анатомические дефекты. Современное обследование – сонография, гистеросальпингография, лапароскопия, биопсия эндометрия, хромосомный анализ клеток родителей и плодов, измерение уровня прогестерона, – по данным литературы, позволяет обнаружить причину только 50% невынашиваний. Есть основание предполагать, что оставшиеся причины в основе имеют иммунные механизмы. Так, большинство привычных выкидышей сопровождается иммунными нарушениями, в частности

Цывкина Галина Ивановна – канд. мед. наук, доцент, заведующая региональным центром клинической аллергологии и иммунологии ККЦСВМП; e-mail: galatsyvkina@mail.ru

наличием материнских антител к лейкоцитам отца, антифосфолипидных и антинуклеарных антител.

Эндометрий матери – это аутооттрансплантат, который позволяет аллотрансплантату (плоду) существовать в нем в течение 38–40 недель при том, что сам эндометрий содержит полный набор иммунокомпетентных клеток. Во время беременности фетоплацентарный комплекс взаимодействует с иммунной системой посредством Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных клеток, естественных киллеров, разнообразных молекулярных факторов (цитокинов, хемокинов) и антител. В значительной степени взаимодействие между фетоплацентарными тканями и иммунной системой матери определяет успешное окончание беременности.

Клетки плода несут антигены как матери, так и отца, и несмотря на это существует феномен «иммунологического парадокса» беременности, связанного с возникновением иммунологической толерантности. Толерантность иммунной системы матери к антигенам плода объясняют взаимодействием рецепторов децидуальных лимфоцитов с молекулами локуса HLA-G, экспрессированных на клетках трофобласта. Лигандами для молекул этого локуса служат рецепторы ILT и KIR2DL4 истинных (натуральных) киллеров – NK-клеток (natural killer cells – NK cells). Взаимодействие этих рецепторов с молекулами локуса препятствует активации цитотоксической функции NK-клеток [1, 2].

Имплантиция и нормальное развитие беременности во многом зависят и от продуцируемых NK-клетками децидуальной оболочки цитокинов [3]. Беременность сопровождается повышенной секрецией интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) NK-клетками. Связывание молекулы локуса HLA-G, экспрессированной на клетках трофобласта, и рецептора KIR2DL4 NK-клеток стимулирует секрецию ИФН- $\gamma$  этими лимфоцитами при одновременном ингибировании их цитотоксической активности в отношении трофобласта [4, 9, 11]. NK-клетки матки оказывают иммуномодулирующее действие на клетки плаценты за счет продукции гликоделина и галектина-1. Гликоделин и галектин-1 обладают подавляющими иммунный ответ свойствами и влияют на цитокиновую сеть плаценты. Они уменьшают продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ) 2 и ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитами, локализованными в эндометрии, а также снижают продукцию ИЛ-12 активированными макрофагами, что способствует индукции иммунной толерантности в отношении плода [12]. Также NK-клетки матки продуцируют ангиопоэтин-2 и плацентарный фактор роста. При связывании с ними рецепторов KIR2DL4 NK-клетки экспрессируют ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$ , стимулируют продукцию фактора роста эндотелия сосудов клетками трофобласта и таким образом способствуют ангиогенезу и повышают жизнеспособность клеток плаценты [10]. Кроме того, эти лимфоциты продуцируют ИЛ-8 и индуцибельный протеин-10 – цитокины, помогающие инвазии трофобласта. Таким образом, NK-клетки матки оказывают

значительное влияние на формирование плаценты. Изменение их функционального состояния может приводить к нарушению формирования ткани плаценты и развитию таких патологий беременности, как невынашивание и гестоз [14].

Из литературы известно, что при физиологическом течении беременности NK-клетки мигрируют из периферической крови в ткань матки, где происходит изменение их фенотипа с цитотоксического (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>) на регуляторный (CD16<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>). При этом NK-клетки матки обладают сниженной цитотоксической активностью при сохранении способности к синтезу и секреции ИФН- $\gamma$  и других цитокинов [7, 8]. При физиологическом течении беременности эти лимфоциты остаются иммунологически толерантными в отношении клеток трофобласта и плаценты. При нарушении экспрессии трофобластом неклассических молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-G цитотоксическая активность NK-клеток матки не подавляется, что способствует индукции воспалительной реакции в ткани плаценты и нарушению формирования ее сосудистой сети за счет усиления апоптотической гибели клеток [6]. Нарушение экспрессии NK-клетками рецепторов KIR, взаимодействующих с неклассическими молекулами локуса HLA I класса, при беременности приводит к усилению цитотоксической активности NK-клеток, что также способствует развитию таких осложнений, как гестоз и привычное невынашивание. У женщин с привычным невынашиванием меняется соотношение цитокинов: повышается концентрация ИЛ-2 и ИЛ-12 и снижается концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10. Изменяется хелперный профиль в сторону Т-хелперов 2-го типа [15].

Согласно результатам многочисленных популяционно-статистических исследований, распространенность аллергических заболеваний в течение последних 30 лет повсеместно удваивалась каждые десять лет. Классическим примером таких заболеваний служит поллиноз, которым страдают до 30 % населения планеты. Активационный процесс при поллинозе описан в большом числе публикаций, уже многое известно об экспрессии основных активационных антигенов при его обострении и ремиссии. Сформирована концепция о нарушении индукции активационного апоптоза при атопических заболеваниях [4, 5].

---

#### Материал и методы

---

Объектом исследования послужили направленные врачами-гинекологами женщины 22–38 лет, страдавшие поллинозом в стадии ремиссии с отягощенным (1-я группа – 22 человека) и неотягощенным (2-я группа – 31 человек) акушерским анамнезом. Контрольная группа – 20 пациенток без отягощенного аллергического и гинекологического анамнеза. Исследование проводилось 5 лет.

В 1-й группе при аллергологическом обследовании чаще всего встречалась сочетанная сенсibilизация

к пыльце деревьев, смеси сорных трав и злаков – 9 человек (40,9%). Сенсibilизация к пыльце деревьев и сорных была у 7 (31,8%), одновременно к злакам и смеси сорных трав – у 6 (27,3%) женщин.

При исследовании иммунного статуса применяли фенотипирование мембранных антигенов (CD – Cluster of Differentiation) лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии, определяли фагоцитарную активность нейтрофилов и другие фагоцитарные показатели, уровень различных фракций комплемента и цитокинов. Все исследования проводились в сети медицинских лабораторий «ТАФИ-Диагностика».

При статистическом анализе полученных данных использовали параметрический критерий Стьюдента. Результаты исследования даны как средняя арифметическая и ее средняя ошибка.

#### Результаты исследования

У пациенток с поллинозом доля Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) составила в среднем 42,9±3,4%, что значимо ниже нормативных показателей. Причем, падение общей численности этих клеток отмечалось у 63,8% обследованных. Содержание НК-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) у всех пациенток с поллинозом было снижено и колебалось в пределах 7,0±1,5%, тогда как у здоровых женщин оно было значимо выше – 12,8±0,7%. Причем снижение этого показателя в группе женщин с отягощенным акушерским анамнезом было достоверно ниже, чем во 2-й группе. Доли В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) в 1-й и 2-й группах значимо не различались: 10,0±0,4 и 10,0±1,7%, соответственно. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) регистрировалась в обеих группах вне зависимости от гинекологического анамнеза.

Беременность у представительниц 1-й группы чаще всего наступала в период повышенной поллинииции причинно-значимых аллергенов, и ее I триместр приходился на опасный период (пыления). Обычно им назначалась базисная неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия, длительно, до наступления беременности. Планировать беременность рекомендовалось с учетом времени цветения аллергенов – октябрь – начало ноября. У 19 человек беременность наступила в рекомендуемые сроки с отменой гипосенсибилизирующей терапии, одна пациентка исключена из исследования по семейным обстоятельствам и у двух беременность наступила в период лечения и повышенной поллинииции «виновных» аллергенов. Так, у одной из этих двух пациенток в анамнезе было два эпизода невынашивания и отсутствие беременности в течение 17 лет, у другой – три эпизода невынашивания и две неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (в период повышенной поллинииции). Учитывая сложность ситуации и клинические признаки поллиноза, этим женщинам на период пыления продолжали терапию обратными агонистами H<sub>1</sub>-рецепторов (зиртек) и интраназальными препаратами, а также

внутривенно вводили человеческий нормальный иммуноглобулин G (октагам) по специально разработанным схемам при невынашивании беременности.

В процессе клинического исследования 19 женщинам 1-й группы, прошедшим полный курс базисной терапии, повторили иммунологическое обследование перед предполагаемой беременностью (12–18 месяцев, в зависимости от спектра сенсibilизации и периода начатого лечения). Количественные показатели НК-клеток, общих Т-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов у них не отличались от контроля.

#### Обсуждение полученных данных

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что большинство привычных выкидышей, замерших беременностей и самопроизвольных аборт вызваны иммунными нарушениями. Важную роль в процессах имплантации плодного яйца и формировании спиральных артерий эндометрия играют натуральные киллеры (НК-клетки), ИФН-γ, ИЛ-2 [13]. При этом повышенная цитотоксичность НК-клеток создает проблемы в вынашивании беременности [7]. По неизвестным на сегодня причинам эти клетки могут «атаковать собственную беременность», приводя к остановке ее развития до 12 недель. Это связано с формированием плаценты, которая является мощным буфером, отсекающим негативное влияние НК-клеток и других факторов. Повышенный уровень натуральных киллеров в более поздних сроках может привести к отслойке нормально расположенной плаценты, ее отеку и антенатальной гибели плода. Известно, что при значительно сниженных показателях цитотоксичности НК-клеток вне беременности отмечается повышение ее уровня во время последующей беременности. Причины данного феномена до сих пор неизвестны [12, 13].

Идентификация иммунологических критериев, коррелирующих с клинической картиной поллиноза, – перспективное направление клинической и лабораторной диагностики и прогнозирования возможного привычного невынашивания беременности. Коррекция иммунологических нарушений при поллинозе, в том числе вызванных выбросом биологически активных веществ, где лидирует гистамин, с помощью базисной неспецифической гипосенсибилизирующей терапии позволяет снижать цитотоксичность иммунокомпетентных клеток при невынашивании беременности за счет смены их фенотипа с CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> на CD16<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> (иммуносупрессирующий).

В связи с этим в программе пригравидарной подготовки у женщин, имеющих в анамнезе эпизоды невынашивания беременности, необходимо предусмотреть обследование на поллиноз, а у женщин с уже выявленным поллинозом – определение уровней НК-клеток (CD3<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD16<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и функциональной активности НК-клеток оценивать

по экспрессии ими CD107a – гликопротеина, ассоциированного с лизосомальными мембранами.

Проведенное исследование показало, что среди массы причин невынашивания беременности следует учитывать и нарушения иммунорегуляции, связанные с сенсбилизацией к экзоаллергенам. Лечение алергопатологии до наступления беременности для купирования аллергических воспалительных процессов, приводит к коррекции данных нарушений. Поэтому мы рекомендуем предусмотреть в программе пригравидарной подготовки женщин, имеющих в анамнезе эпизоды невынашивания беременности, обследование на поллиноз с последующим изучением количества и функциональной активности естественных киллеров и проведением базисной терапии у врача алерголога-иммунолога.

#### Выводы

1. Одной из причин повышения цитотоксичности НК-клеток при беременности служит выброс биологически активных веществ из клеток-мишеней аллергии у женщин, страдающих поллинозом. Причем у женщин с поллинозом и благополучным акушерским анамнезом не отмечались сезонные колебания уровня НК-клеток.

2. При базисной неспецифической гипосенсибилизирующей терапии в пригравидарной подготовке женщин и изменении сроков предполагаемого зачатия отмечалось успешное течение беременности и рождение в срок доношенных детей. Это позволяет рекомендовать в программе пригравидарной подготовки женщин, имеющих в анамнезе эпизоды невынашивания беременности, обследование на сенсбилизацию к экзоаллергенам.

3. После подтверждения диагноза «поллиноз» необходимо исследовать уровень ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 (так как они повышают активность НК-клеток), уровни НК-клеток и клеток, несущих CD107a (как маркера дегрануляции НК-клеток).

4. Для женщин в группе риска следует рекомендовать в пригравидарной подготовке базисную неспецифическую гипосенсибилизирующую терапию и сроки зачатия, с учетом того, чтобы в конце I триместра и весь II триместр беременности отсутствовала полинация аэроаллергенов, особенно причинно-значимых («виновных») аллергенов.

#### References

1. Clinical Allergy: a guidance for medical practitioners / edited by R.M. Khatova. M.: MEDpress-inform, 2002. 624 p.
2. Poryadin G.V. Molecular and cellular mechanisms of immunopathology: status of the problem and research perspective: commencement address, 04.14.2008. // Lechebnoe delo. 2008. No. 3. P. 3–13.
3. Barber D.F., Faure M., Long E.O. LFA-1 contributes an early signal for NK cell cytotoxicity // J. Immunol. 2004. Vol. 173. P. 3653–3659.
4. Carayannopoulos L.N., Barks J.L., Yokoyama W.M. [et al.]. Murine trophoblast cells induce NK cell interferon-gamma production through KLRK1 // Biol. Reprod. 2010. Vol. 83. P. 404–414.
5. Hu Y., Dutz J.P., MacCalman C.D. [et al.]. Decidual NK cells

- alter *in vitro* first trimester extravillous cytotrophoblast migration: a role for IFN- $\gamma$  // J. Immunol. 2006. Vol. 177. P. 8522–8530.
6. King K., Smith S., Chapman M. [et al.]. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25, No. 1. P. 52–58.
  7. Krzewski K., Strominger J.L. The killer's kiss: the many functions of NK cell immunological synapses // Curr. Opin. Cell Biol. 2008. Vol. 20, No. 5. P. 597–605.
  8. Mirandola P., Ponti C., Gobbi G. [et al.]. Activated human NK and CD8<sup>+</sup> T cells express both TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptors but are resistant to TRAIL-mediated cytotoxicity // Blood. 2004. Vol. 104, No. 8. P. 2418–2424.
  9. Morel E., Bellon T. HLA class I molecules regulate IFN- $\alpha$  production induced in NK cells by target cells, viral products, or immature dendritic cells through the inhibitory receptor ILT2/CD85j // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 2368–2381.
  10. Quenby S., Nik H., Innes B. et al. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24, No. 1. P. 45–54.
  11. Rajagopalan S., Bryceson Y.T., Kuppusamy S.P. [et al.]. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G // PLoS Biol. 2006. Vol. 4, No. 1. P. 70–86.
  12. Roda-Navarro P., Vales-Gomez M., Chisholm S.E. [et al.]. Transfer of NKG2D and MICB at the cytotoxic NK cell immune synapse correlates with a reduction in NK cell cytotoxic function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103, No. 30. P. 11258–11263.
  13. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A. [et al.]. The role of the immune system in preeclampsia // Mol. Aspects Med. 2007. Vol. 28. P. 192–209.
  14. Tabiasco J., Rabota M., Aguerre-Girr M. [et al.]. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties // Placenta. 2006. Vol. 27. P. S34–S39.
  15. Wu X., Jin L.P., Yuan M.M. [et al.]. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56 bright CD16 – NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1 // J. Immunol. 2005. Vol. 175. P. 61–68.

Поступила в редакцию 12.07.2016.

#### IMMUNE MECHANISMS OF MISCARRIAGE AND INFERTILITY AT POLLINOSIS AND POSSIBLE WAYS OF THEIR CORRECTION

G.I. Tsyvkina, N.V. Grigoreva, G.A. Lutsenko, O.V. Petrova  
Regional Clinical Center of Modern Medical Care (30/37 Ubovichcha St. Vladivostok 690000 Russian Federation)

**Objective.** Immune mechanisms involved in the pathogenesis of recurrent miscarriage and infertility.

Despite the fact that fetal cells carry antigens of both mother and father, there is 'an immunological paradox' of pregnancy associated with the occurrence of immunological tolerance.

**Methods.** The object of study – 22 women with pollinosis who had episodes of miscarriage in the medical history and 31 women with pollinosis, but without a burdened obstetric history (control group – 20 women without aggravated allergic and obstetric history).

**Results.** Changes in immunological parameters in patients with pollinosis had a similar clinical picture. However, in the group with recurrent miscarriage noted high activity of NK-cells with a cytotoxic phenotype. In women without the burdened obstetric history NK-cells were defined within the normal range during pregnancy and changed their phenotype to immunosuppressive one.

**Conclusions.** A preconception period program in women having had episodes of miscarriage in their medical history should cover the pollinosis screening, and in women with detected pollinosis should detect the NK-cells levels and cytotoxic T lymphocytes assessing their functional activity.

**Keywords:** true killers, T lymphocytes, allergy, placenta.

УДК 612.82:004.9

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.26-30

## Проявление инерционности работы мозга по спектральной функции вызванной электромагнитной активности

О.И. Ключкова<sup>1</sup>, Г.А. Шабанов<sup>2</sup>, А.А. Рыбченко<sup>2</sup>, И.В. Погорелова<sup>1</sup>, М.С. Старцева<sup>1</sup>,  
О.В. Переломова<sup>1</sup>, Е.Ю. Воробьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН (690022, г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

Выполнен анализ инерционности коры головного мозга человека путем регистрации функции спектра вызванной биоэлектрической активности в процессе позиционной компьютерной игры. Использовался двухканальный индукционный магнитоэнцефалограф РС МЭГИ-01. На основании проведенного исследования можно утверждать, что свойство инерционности мозга прослеживается в увеличенном масштабе с шагом 160 с. Названное свойство проявляется различно для каждого полушария и зависит от переходного состояния мозга.

**Ключевые слова:** биоэлектрическая активность мозга, ритмы мозга, двухканальный индукционный магнитоэнцефалограф, позиционная компьютерная игра.

Процесс вовлечения в любую работу, как психическое явление, подразумевает нестатические, неизменные в своей структуре внутримозговые феномены динамической деятельности (гностический, перцептивный, мнемический, мыслительный, коммуникативный и т.д.). Это ориентирует психофизиологию на выявление изменений мозговых процессов в ходе овладения определенными видами психической деятельности.

Известно, что раздражение любого анализатора отражается в специализированных областях коры головного мозга в виде вызванных потенциалов, концентрируясь в фокусах максимальной активности (ФМА). Наблюдаются два взаимоисключающих процесса: перемещение ФМА в передне-заднем и перемещение в межполушарном направлениях в любом активном состоянии мозга человека [3]. По ранее полученным данным, время смены функционального состояния коры головного мозга составляет около 2–4 минут [8].

Под инерционностью мозга понимают сохранение в новой ситуации в течение определенного времени типа кортикальной активационной структуры, зафиксированной в предыдущем периоде. Это свойство мозга определяет длительность процесса погружения в работу или переключения на отдых. Чем слабее инерционность мозга, меньше длительность переходного состояния, тем быстрее обладатель данного мозга эту работу и начнет, и выполнит, и закончит. В принципе, это свойство мозга определяет производительность труда. Известную поговорку «лучший отдых – это смена деятельности» можно связать с изменением типа кортикальной активационной структуры и в конечном счете – с инерционностью мозга. Экспериментально ее обычно фиксируют в функциональной пробе на закрытие/открытие глаз: при переходе от деятельности к относительному покою после закрывания глаз области коры, доминирующие во время работы, инерционно удерживаются в состоянии высокой активности, а при

открывании глаз необходимо время для перехода ФМА в состояние активации.

Если говорить о проявлении инерционности, очевидно, что в зависимости от вида работы могут активироваться разные участки коры, следовательно, свойство инерционности может быть проявлено несколько раз. Было показано, что повторное выполнение работы происходит быстрее, т.е. формируется автоматизм. Процесс используемой компьютерной игры длится около трех минут и совпадает с длительностью кадра одного съема.

Целью настоящей работы стал анализ инерционности коры головного мозга человека путем регистрации функции спектра вызванной биоэлектрической активности (ВБА) в процессе позиционной компьютерной игры.

### Материал и методы

Измерения выполнены в лаборатории нейрокибернетики НИЦ «Арктика» ДВО РАН. Для съема и анализа диффузного ритма активирующей системы мозга использовался двухканальный индукционный магнитоэнцефалограф РС МЭГИ-01 [4]. Чувствительность измерительных катушек – 3,7 пТл/мм<sup>2</sup>, при выходном напряжении с датчика 10 мкВ. Диаметр катушек 60 мм. Отведение в височно-теменной области. Спектральный анализ ритма мозга осуществлялся суммацией сигнала на 840 полосовых фильтрах в диапазоне частот от 0,12 до 27 Гц. Время суммации 160 с (кадр) выбрано таким образом, чтобы отфильтровать и выделить реакции, связанные с вегетативным обеспечением органов и тканей организма [4–9].

На основе быстрого преобразования Фурье строилась разностная спектральная функция. Например, «Сеанс 1 – фон»: т.е. спектральная функция ВБА испытуемого в процессе первого сеанса позиционной компьютерной игры минус спектральная функция ВБА испытуемого в состоянии фона с открытыми глазами.

Для анализа данных использовались значения 638 точек спектральной матрицы, для которых изменение разностной спектральной функции составило не менее чем 30%. В фоновом состоянии (до игры) перед испытуемым стоял включенный ноутбук с позиционной игрой: испытуемый двигал компьютерную мышь и выполнял ею щелчки бесцельно. При измерении спектральной функции «Закрытые глаза 1 – фон» меры регистрировались до начала закрытия глаз.

Измерены данные разностной спектральной функции шести испытуемых – женщин в возрасте 23–58 лет, взаимодействующих с ноутбуком в процессе четырех сеансов (кадров) позиционной компьютерной игры [1]. Эти данные анализировались в динамике изменений спектральной оценки частотных ячеек и суммированных ритмов мозга в левом и правом полушариях в диапазонах: бета (выше 13 Гц), альфа (8–13 Гц), тета (4–8 Гц), дельта (1–4 Гц) и медленных (0,12–1 Гц). Статистический анализ проводился в программах Statistica 10, вычисления и графики сделаны в MS Excel 2010. Использовалась только непараметрическая статистика при доверительной вероятности  $p=0,95$ .

#### Результаты исследования

Полученные в четырех сеансах компьютерной игры четыре выборки разностных спектральных функций, значимо различаются по непараметрическим критериям Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова. Этими же критериями подтверждалась значимость межполушарных различий в каждой выборке. Проявление свойства инерционности мозга игрока ожидалось в первых

сеансах игры. Разностные спектральные функции этих сеансов должны были отличаться от аналогичных функций в последующих кадрах.

На рис. 1 приведены результаты разностной спектральной функции ВБА испытуемых (левая ось ординат) по сеансам позиционной компьютерной игры в зависимости от наиболее сильно возбужденных сегментов (правая ось ординат), связанных с метамерной организацией нервной системы. По оси абсцисс частоты приведены от максимальных к минимальным (по убыванию, т.е. в обратном порядке). Визуально заметно отличие сеансу 2, от остальных. Здесь ярко выражено увеличение разностной функции левого полушария (пунктирная линия) в области малых частот, т.е. медленных ритмов. В сеансе 3 (рис. 1, в) заметно торможение в этой области (нулевая ось ординат на этом графике проходит по центру). От вышеназванных отличаются сеанс 1 (рис. 1, а) и сеанс 4 (рис. 1, г): они схожи друг с другом по форме, но амплитуды разностной функции больше как в положительном, так и в отрицательном (торможение) направлениях оси ординат, особенно в левой половине каждого фрагмента рисунка.

Суммарные диаграммы в диапазонах бета, альфа, тета, дельта и медленных частот вызванной биоэлектрической активности мозга (в безразмерных единицах) для левого и правого полушарий приведены на рис. 2. Цифры на рисунках означают порядковый номер кадра: например, «С1–Ф3» расшифровывается как спектральная функция ВБА полушария первого сеанса игры без спектральной функции ВБА, полученной перед первой игрой (последний фон).

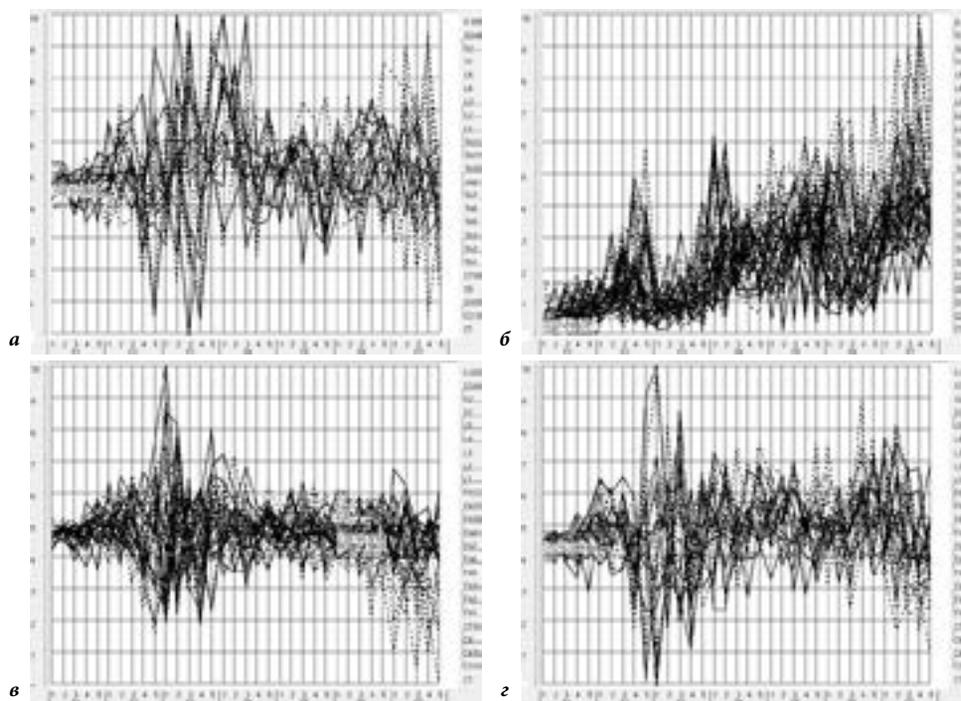


Рис. 1. Разностная спектральная функция ВБА для испытуемых по четырем сеансам позиционной компьютерной игры в зависимости от спектральных сегментов:

а – сеанс 1, б – сеанс 2, в – сеанс 3, г – сеанс 4; сплошная линия – результаты по правому, пунктирная линия – по левому полушарию (пояснения в тексте).

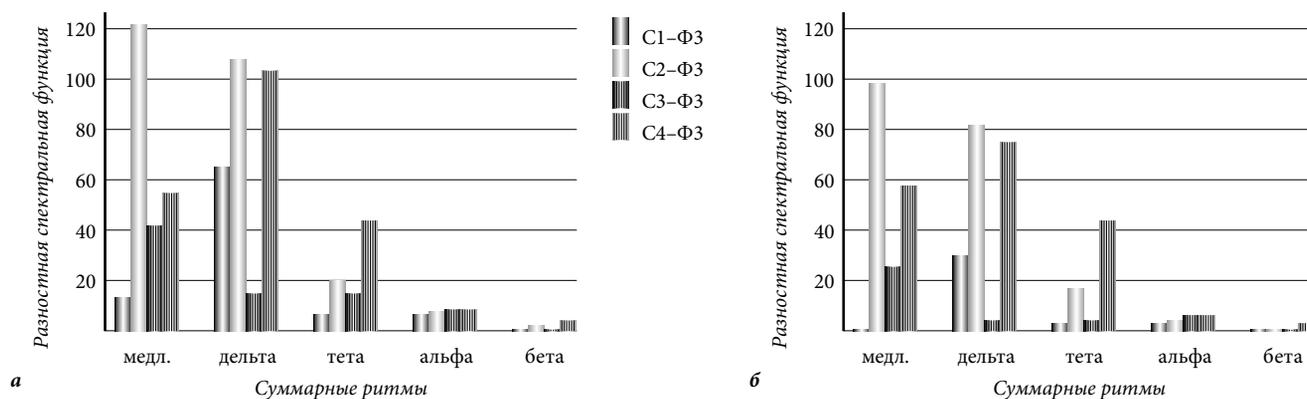


Рис. 2. Разностная функция по четырем сеансам позиционной компьютерной игры в зависимости от спектральных ритмов: а – левое полушарие, сеанс игры – фон; б – правое полушарие, сеанс игры – фон.

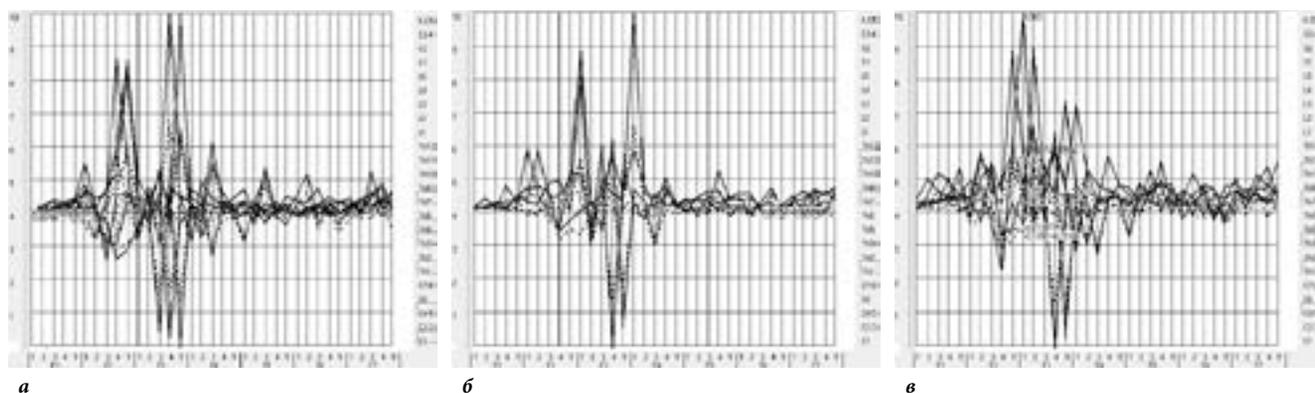


Рис. 3. Разностная функция ВБА для испытуемой по трем сеансам в состоянии с закрытыми глазами:

а – сеанс 1, фон 3; б – сеанс 2, фон 3; в – сеанс 3, фон 3; сплошная линия – результаты по правому, пунктирная линия – по левому полушарию (пояснения в тексте).

Альфа- и бета-ритмы спектральной функции в процессе игры были близкими к фоновым, поэтому разностная спектральная функция для этих частот оказалась мала. Как видно из диаграмм, сильный всплеск появлялся в диапазоне медленных и дельта-волн, соответствующих второму сеансу игры, особенно для левого полушария. Медленные ритмы связывают с периодическими колебаниями метаболической активности мозговой ткани, которая характеризуется постепенными изменениями уровней внеклеточного кислорода и локального кровотока [2]. Разностная спектральная функция в диапазоне медленных волн значительно отличалась (по U-критерию Манна–Уитни) от функции в диапазоне альфа-ритмов, во втором и четвертом сеансах игры для обоих полушарий (рис. 2). Критерий Колмогорова–Смирнова указывал на значимость различий в этих диапазонах разностной спектральной функции, регистрируемой с каждого полушария во всех сеансах игры, кроме третьего, в котором различия оказались незначимы для этих диапазонов спектральной функции правого полушария.

При закрывании глаз измерения разностной спектральной функции получены только у одной испытуемой (58 лет) и носят ориентировочный характер. Было выполнено три фоновых замера и три кадра неподвижного состояния с закрытыми глазами (рис. 3). Выборки спектральной разностной функции двух

первых кадров оказались значимо различны для обоих полушарий по критерию Колмогорова–Смирнова. Согласно критерию Манна–Уитни различия первых двух кадров были значимы только для левого полушария. И, согласно обоим непараметрическим критериям, значимо отличались выборки разностных спектральных функций испытуемой второго и третьего кадра обоих полушарий.

Известно, что при закрывании глаз, т.е. снижении инерции возбуждения, повсеместно усиливается альфа-ритм [2]. В первом кадре количество сегментов, у которых модуль разностной функции был около единицы, и количество отрицательных пиков оказалось больше, чем во втором. В последнем, третьем, кадре возбужденные сегменты имели меньшую амплитуду, увеличилось количество небольших пиков (рис. 3). Визуально создавалось впечатление, что возбуждение начинает «расползаться» по спектру, уменьшаясь по амплитуде. Появлялось больше всплесков (второй и третий кадры) в начале оси абсцисс (альфа-спектр синхронизируется), особенно в правом полушарии.

Анализ показал значимое различие спектральной разностной функции испытуемой при закрытых глазах в диапазонах альфа и бета только для правого полушария в третьем кадре (по обоим вышеупомянутым критериям непараметрической статистики), в остальных кадрах различие между этими диапазонами не

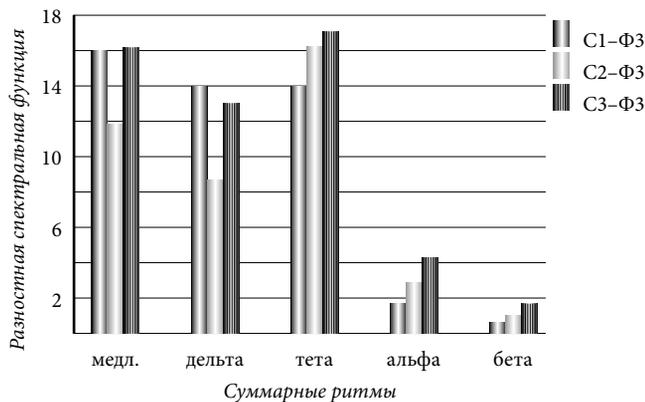


Рис. 4. Разностная функция испытуемой по трем сеансам в состоянии с закрытыми глазами в зависимости от спектральных ритмов правого полушария.

определялось. Такой же результат получен при сравнении разностной функции в диапазоне альфа-волн и диапазоне медленных ритмов: значимо различие спектральной функции для правого полушария в третьем кадре. Для левого полушария значимое различие определялось исключительно в первом кадре. На рис. 4 представлены суммарные ритмы разностной спектральной функции правого полушария при закрытых глазах. Виден суммарный рост амплитуды альфа- и тета-ритма – от кадра к кадру. Наблюдалась схожесть поведения дельта-ритмов и медленных волн.

Если проанализировать ритмы, где разностная функция максимальна в состоянии с закрытыми глазами, видно, что форма этой функции на первых двух кадрах правого полушария практически совпадает (рис. 5). Возможно, это объясняется инерционностью возбуждения.

#### Обсуждение полученных данных

В более ранних исследованиях инерционность мозга измеряли с шагом в 1–5 с, фиксируя электрическую активность мозга испытуемых несколько часов [3]. Активная работа испытуемых заключалась в решении различных тестовых задач. Считая, что процесс перехода ФМА занимает менее 5 с, длительность инерционности оценивали в этом же интервале. Однако скорость и точность выполнения тестовых задач увеличивались по мере возрастания их количества. Можно предположить, что инерционность мозга проявлялась наиболее сильно в процессе всего времени решения первой (иногда и двух последующих) задач одного типа. Затем времени тратилось меньше. При смене типа задачи опять появлялось замедление решения вследствие инерционности мозга.

Укрупнение временного масштаба до шага 160 с (время одного сьема) обусловлено не только средним временем сеанса позиционной игры. Измерительная аппаратура настроена на длительно текущие диффузные процессы, основанные на вышеприведенной временной оценке смены функционального состояния коры головного мозга.

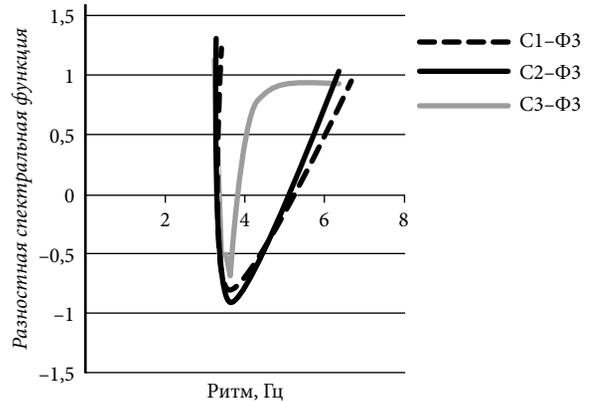


Рис. 5. Разностная функция испытуемой по трем сеансам в состоянии с закрытыми глазами в зависимости от ритмического спектра правого полушария.

Опираясь на вышесказанное и согласно полученным данным (рис. 1, 2), можно сделать вывод, что инерционность «покоя мозга» наиболее сильно проявляется в разностной спектральной функции ВБА в первом сеансе (кадре) компьютерной позиционной игры в обоих полушариях. Длительность инерционности мозга при включении в активную работу (позиционную компьютерную игру) сопоставима с длительностью первого кадра – т.е. 160 с.

Увеличение активности разностной спектральной функции в области медленных волн во втором сеансе (кадре) игры можно объяснить влиянием химических процессов. Возможно, эти процессы связаны с формированием и дальнейшим использованием следов памяти, алгоритма решения задач в позиционной игре и созданием новых связей в нейронных сетях коры головного мозга. Применение в последующих сеансах созданных во втором кадре структур, следов, алгоритмов и т.д. позволяет ускорить темп, играть почти не задумываясь, «на автомате». Обращает на себя внимание рост тета-активности в последнем кадре. Эти ритмы хорошо фиксируются, когда, например, испытуемый непрерывно выполняет арифметические действия [2].

В состоянии с закрытыми глазами увеличение суммарного альфа-ритма от кадра к кадру (синхронизация) в спектральной разностной функции, заметное на рис. 3 и 4, согласуется с общей теорией альфа-ритмов, амплитуда которых увеличивается при закрывании глаз и подавляется при их открывании. Такой предварительный вывод согласуется с утверждением, что инерционность активности мозга (при закрывании глаз) длится дольше, чем инерционность покоя мозга при включении в активную работу [3].

#### Заключение

Свойство инерционности мозга прослеживается в увеличенном масштабе с шагом 160 с (кадр сьема) с помощью спектральной функции, вызванной биоэлектрической активностью мозга. Названное свойство проявляется различно для каждого полушария, зависит от переходного состояния мозга. При включении

в активную работу для испытуемых женского пола в возрасте от 23 до 58 лет длительность инерционности покоя мозга составляет 160 с, т.е. первый сеанс игры. При снижении инерции возбуждения в состоянии закрытых глаз инерционность мозга может длиться не менее двух первых кадров, т.е. 320 с.

#### References

1. Klochkova O.I. Quantitative assessment of the use of the temporary episodic memory buffer in students in the interaction with a computer // Pacific Medical Journal. 2014. No. 3. P. 93–96.
2. Kropotov Yu.D. Quantitative EEG, cognitive evoked potentials of a human brain and the neurotherapy / translated from English edited by V.A. Ponomarev. Donetsk: Zaslavskiy A. Yu., 2010. 512 p.
3. Pavlova L.P., Romanenko A.F. A systematic approach to psychophysiological investigations of the human brain. L.: Nauka, 1988. 213 p.
4. Patent for utility model No. 72395. Request 2007145888. Priority of 12.03.2007. Magneto Electroencephalographic Spectrum Analyzer adder of biopotentials of the human brain / Lebedev A. Yu., Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Maksimov A.L. Published: 04.20.2008. Bull. No. 11.
5. Rybchenko A.A., Shabanov G.A., Lebedev Yu.A., Korochentsev V.I. Recorder of the magneto-electric activity spectrum of the human brain 'RS MEGI-01' // Biomedical Engineering. 2013. No. 6. P. 4–7.
6. Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Maksimov A.L. The model of the activating system of the spatial organization of the brain biopotentials: theoretical and experimental study // Bulletin of the North-East Scientific Center, Russia Academy of Sciences Far East Branch. 2005. No. 1. P. 49–56.
8. Shabanov G.A., Maksimov A.L., Rybchenko A.A. Functional and topical diagnosis of the human body based on the analysis of the rhythmic activity of the brain. Vladivostok: Dalnauka, 2011. 206 p.

9. Ribchenko A.A., Shabanov G.A., Lebedev U.A., Korochentsev V.I. RS MEGI-01 coil recorder of spectrum of magnetolectric activity of human brain // Biomedical Engineering. 2014. Vol. 47, No. 6. P. 282–284.

Поступила в редакцию 24.12.2015.

#### BRAIN RESPONSE RATE AT SPECTRAL FUNCTION CAUSED BY ELECTROMAGNETIC ACTIVITY

O.I. Klochkova<sup>1</sup>, G.A. Shabanov<sup>2</sup>, A.A. Rybchenko<sup>2</sup>, I.V. Pogorelova<sup>1</sup>, M.S. Startseva<sup>1</sup>, O.V. Perelomova<sup>1</sup>, E.Yu. Vorobyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Scientific and Research Center 'Arktika' of FEB RAS (95 Kirova St. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Objective.** Study objective is to analyze brain response rate of a human by the recordings of spectral function caused by bioelectric activity during the positional computer game.

**Methods.** To record and to analyze the diffusion rhythm of the activating brain system in 6 women aged 23-58 years old we used double-channel inductive magnetoencephalograph RS MEGI-01.

**Results.** Alpha- and beta-rhythms of the spectral brain function during playing a game were close to back rhythms, so different spectral function occurred to be small for these frequencies. Strong rise occurred in the diapason of slow and delta-waves, respective to the second gaming session, especially for the left hemisphere.

**Conclusions.** Before the brain response rate were measured in increments of 1–5 с, recording its electrical activity for several hours. On the basis of the conducted study we can say that the brain response rate is visible in enlarged scale in increments of 160 с with the use of spectral function caused by bioelectrical activity of the brain. This feature occurs differently for each hemisphere and depends on a brain transitional state.

**Keywords:** bioelectrical brain activity, brain rhythms, double-channel inductive magnetoencephalograph, positional computer game.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 26–30.

УДК 616.43-003.218-056.7(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.30–34

## Муковисцидоз в Приморском крае: достижения и проблемы

Т.Г. Васильева

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37)

Частота муковисцидоза (МВ) в Приморском крае составляет 2,69 на 100 тыс. населения, а рождения больных – на уровне 1 на 6613 новорожденных. Увеличение за 17 лет наблюдения удельного веса взрослых пациентов в 7,9 раза, сокращение сроков верификации диагноза в 5,3 раза подтвердили эффективность работы с данным контингентом больных. Структура полиморфизмов гена *CFTR* у больных МВ в Приморском крае существенно не отличалась от российских показателей: превалировала мутация F508del (53,7%). Установлены разнонаправленные корреляции между клиническими проявлениями МВ и тяжестью его исхода. В структуре микробных патогенов чаще верифицировались *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. В 1,6 раза увеличилась частота выделения *Burkholderia cepacia* complex. Мекониевый илеус, ректальный пролапс, дефицит веса, тяжесть заболевания и низкий уровень фекальной эластазы-1 служат объективными критериями степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** клиника муковисцидоза, ген трансмембранного регулятора проводимости, микробные патогены, тяжесть заболевания.

Во многих странах мира отмечается положительная динамика показателей, отражающих продолжительность

Васильева Татьяна Геннадьевна – д-р мед. наук, заведующая краевой детской консультативной поликлиникой ККЦСВМП; e-mail: tatiana.vasileva.159@list.ru

и качество жизни больных муковисцидозом (МВ). За последние десять лет в России медиана выживаемости данного контингента больных и число пациентов, достигших 18-летнего возраста, увеличились в 1,3 и 1,7 раза, соответственно [7]. Но несмотря на это

МВ остается тяжелой патологией детского возраста с ранней манифестацией полиорганного поражения [5].

С 1998 г. в Приморском крае активизировалась работа по изучению МВ. На базе Краевого клинического центра охраны материнства и детства (глав. врач – проф. Ф.Ф. Антоненко) при активном содействии кафедры педиатрии ФПК Владивостокского государственного медицинского университета (зав. – проф. Т.А. Шуматова) был организован краевой центр муковисцидоза, объединивший педиатрическую службу (краевая детская консультативная поликлиника, детское соматическое отделение), медико-генетическую консультацию и структурные подразделения центра. Внедрение в 2006 г. неонатального скрининга, участие с 2011 г. в Российском и Европейском регистрах больных МВ позволили получить показатели, отражающие отдельные аспекты проблемы в крае. Остаются актуальными вопросы ранней диагностики МВ, своевременной верификации диагноза у взрослых, эффективного лечения, приверженности больных к пожизненной систематической терапии, реабилитации, контроля и взаимодействия больного и врача. В настоящее время нет четкой картины состояния проблемы МВ в Дальневосточном регионе, о чем свидетельствуют немногочисленные публикации [1, 2, 9].

Цель работы: систематизировать отдельные показатели, отражающие состояние проблемы МВ в Приморском крае, для повышения качества медицинской помощи пациентам с данной патологией.

#### Материалы и методы

Обследованы 52 пациента с верифицированным МВ. При постановке диагноза были использованы общепринятые клинико-диагностические и классификационные критерии [8]. В структуре больных дети составили 66,5% (34 человека), взрослые – 33,5% (18 человек). Для верификации диагноза определяли уровни хлорида пота (титрование – метод Гибсона–Кука; 22 случая) и проводимости (на аппарате Nanoduct, Wescor Inc., США; 30 случаев). При этом учитывали как пограничные значения 40–60 ммоль/л для классического метода (от 30 ммоль/л для детей до 6 мес.) и 60–80 ммоль/л для аппаратного анализатора, так и диагностически значимые уровни хлоридов: 60 и 80 ммоль/л, соответственно методу исследования. Изучили структуру 13–21 мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*) у 42 больных МВ. Были использованы результаты определения уровня неонатального иммунореактивного трипсина (лаборатория Victor, Финляндия) в крови 72746 новорожденных в 2013–2015 гг. (забор материала на 4–5-й день жизни доношенных и на 7–8-й день жизни недоношенных). Данные исследования проведены в лаборатории краевой медико-генетической консультации (зав. – канд. мед. наук С.В. Воронин).

Все пациенты прошли комплексное обследование (в динамике): соматометрия, компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух

носа, спирография (с 6 лет) с определением показателей форсированного выдоха за 1 с, жизненной емкости легких, кислородной сатурации крови. Выполнялись ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (аппарат Aloka SSD-2000), бактериологическое исследование мочроты/слизистой зева и носа. Экзокринная функция поджелудочной железы оценивалась показателями фекальной эластазы-1 (ФЭ-1; метод иммуноферментного анализа; ScheBo Biotech, Германия). Ранжирование результатов определения уровня этого фермента: норма – более 200 мкг/г кала, умеренно-легкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы – 100–200 мкг/г кала, тяжелая степень – менее 100 мкг/г кала (зав. лабораторией – Н.С. Павлова). Для статистической обработки материала использовались методы описательной статистики с подсчетом *t*-критерия Стьюдента, степени достоверности и коэффициента линейной корреляции Спирмена (*r*). Данные приведены в виде средней арифметической с ее средней ошибкой и медианы.

#### Результаты исследования

За 17 лет работы под динамическим наблюдением в Приморском крае находились 95 детей. Из них 22 подростка по достижении 18-летия были переданы в терапевтическую сеть, 10 – переехали на другое место жительства, 12 пациентов были выведены из регистра в связи с изменением диагноза или отказа родителей от лечения и наблюдения (3 человека). В 2000 г. в структуре больных МВ в Приморском крае взрослые составляли 4,2%, а в 2016 г. эта цифра увеличилась до 33,4%. Однако за этот же период 15 детей (17,6%) с верифицированным МВ погибли в возрасте  $5,9 \pm 3,1$  года. В центральном регионе РФ этот показатель находился в пределах 13,6–15,5% [7, 9].

Количество больных МВ в Приморском крае в настоящее время составляет 2,69 на 100 тыс. населения. Возрастной диапазон лиц, занесенных в краевой регистр, находится в пределах от 1 мес. до 41 года (в среднем в общей группе –  $13,5 \pm 8,4$  года, медиана – 12,7 года). Среди взрослых эти показатели были, соответственно,  $24,8 \pm 7,1$  года (медиана – 23,6 года), среди детей –  $8,1 \pm 4,4$  года (медиана – 8,5 года). Девочки и мальчики болели МВ практически с одинаковой частотой – 52,9 и 47,1%, соответственно. Среди взрослых пациентов мужчин было значительно больше – 77,8%. По результатам неонатального скрининга в 2013–2015 гг. МВ был верифицирован у 11 детей. Частота заболевания составила 1 на 6613 новорожденных (по России этот показатель колеблется от 1:7230 до 1:11748) [8].

Возраст постановки диагноза располагался в широких пределах: от 1-го месяца жизни до 34 лет. Среди взрослых пациентов (на 2016 г.), с учетом пациентов, переведенных в терапевтическую сеть педиатрами, этот показатель составил  $11,1 \pm 6,9$  года (медиана – 6,8 года), среди детей –  $0,7 \pm 0,4$  года (медиана – 0,4 года).

Средний возраст пациентов, у которых МВ был диагностирован терапевтами, равнялся  $24,4 \pm 5,2$  года. С внедрением неонатального скрининга сроки постановки диагноза у детей значимо сократились: с  $3,2 \pm 1,1$  до  $0,6 \pm 0,4$  года. Регистрировались случаи игнорирования родителями и отсутствия должного внимания врачей на наличие у детей положительного скрининга на МВ, что сказалось на сроках диагностики и начала базисной терапии, а также на прогнозе заболевания.

ДНК-диагностикой были охвачены 93 % больных МВ, из них в 75 % наблюдений определена мутация F508del. При этом аллельная частота мутаций CFTR составила: F508del – 53,7 %, 2184insA – 2,5 %, L863R – 1,2 %, CFTR dele2,3 – 3,7 %, 2143delT – 1,2 %, R334W – 2,5 %, 712-1G>T – 1,2 %. У 33,8 % пациентов (преимущественно взрослых) мутации гена МВ не установлены.

Наличие пренатальных технологий в Приморском крае (ККЦСВМП) позволяет матери больного при планировании последующей беременности определить риск рождения ребенка с МВ (ДНК-диагностика). Этим воспользовались три женщины, имевшие больных детей, – в одном случае внутриутробно диагностирован МВ, в двух – родились здоровые дети. Однако в крае есть две семьи, которые не обращались к генетикам, и последующие беременности закончились повторным рождением больных МВ.

При изучении клиники в 75 наблюдениях смешанная форма заболевания была выявлена у  $85,9 \pm 4,0$  %, преимущественно легочная форма – у  $8,5 \pm 3,2$  % и кишечная – у  $5,6 \pm 2,7$  % детей. Тяжелое течение МВ верифицировано у  $28,2 \pm 5,2$  %, средней степени тяжести – у  $62,0 \pm 5,6$  %, легкое – у  $9,9 \pm 3,4$  % пациентов (балльная шкала Швахмана–Брасфильда). Основными клиническими проявлениями заболевания у детей были длительный кашель ( $81,7 \pm 4,5$  %), рецидивы бронхообструктивного синдрома ( $64,8 \pm 5,5$  %), затяжная или повторные пневмонии ( $85,9 \pm 4,0$  %), дистрофия по типу гипотрофии/гипостатуры ( $90,1 \pm 3,4$  %), синдром псевдо-Барттера ( $5,8 \pm 2,7$  %), выпадение прямой кишки ( $13,5 \pm 3,9$  %), мекониевый илеус ( $4,2 \pm 2,3$  %). Взрослые пациенты с МВ, выявленным после 18 лет (7 человек), имели преимущественно поражение бронхолегочной системы [1]. Они длительно наблюдались у терапевтов с диагнозами «бронхоэктатическая болезнь», «ХОБЛ», «бронхиальная астма», «фиброзирующий альвеолит». При анализе причин смерти детей были установлены достоверные разнонаправленные связи между частотой неблагоприятного исхода и возрастом появления первых признаков хронической гипоксии ( $r = -0,8$ ), продолжительностью заболевания ( $r = +0,4$ ), степенью инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* ( $r = +0,7$ ), тяжестью нутритивной недостаточности ( $r = +0,8$ ), частотой обострений воспалительного процесса в легких и бронхах ( $r = +0,5$ ). Умершие дети имели смешанную форму болезни, которая ассоциировалась с высокой детерминацией аллеля F508del (72 %). Они в два раза чаще, чем в общей группе больных, были гомозиготами по данной мутации.

Важная составляющая успешного лечения – приверженность пациентов к проводимой терапии. За последние годы увеличилась частота неприятия родителями самого факта болезни, отказов от динамического наблюдения и лечения детей. Из трех таких случаев один ребенок погиб, у другого – тяжелая «бронхиальная астма», у третьего развился сахарный диабет 1-го типа.

Известно, что прогноз и тяжесть МВ зависят от ранней диагностики бактериальной колонизации дыхательных путей и спектра микробных патогенов [11, 14]. 83 % умерших имели хроническую микст-инфекцию в ассоциации с *P. aeruginosa*. У 50,1 % обследованных (46 человек) были выявлены хронические инфекции, обусловленные *P. aeruginosa* (38,5 %), *Staphylococcus aureus* (50,8 %), *Burkholderia cepacia* complex (7,69 %). Интермиттирующая *P. aeruginosa*-инфекция зарегистрирована в 1,8 % случаев, *Stenotrophomonas maltophilia* выделена у 3,8 %, неферментирующая грамотрицательная флора – у 30,8 % больных. Отмечено увеличение частоты инфицирования *B. cepacia* complex с 4,5 % в 2014 г. до 7,6 % в 2016 г.

Из наиболее частых проявлений МВ, прогрессирующих в динамике болезни, были полипозные разрастания слизистой оболочки верхних дыхательных путей ( $38,0 \pm 5,0$  %), поражение печени, чаще в виде дисхолии, холестатического гепатита ( $65,0 \pm 5,5$  %), реже – цирроза печени ( $5,7 \pm 2,7$  %). Сахарный диабет диагностирован у  $3,8 \pm 2,2$  % пациентов. Аллергические заболевания органов дыхания определены у  $34,3 \pm 5,5$  % детей с МВ. Это было обусловлено доказанной сенсibilизацией к грибковым и бактериальным аллергенам на фоне персистирующей инфекции, частой антибактериальной терапии, пищевой непереносимости, синдрома избыточного бактериального роста, иммунологического дефицита [10].

Объем форсированного выдоха за 1 с и форсированная жизненная емкость легких у 30 больных МВ (общая группа) составили  $70,0 \pm 8,5$  и  $74,2 \pm 8,1$  % от должных показателей, соответственно [8]. Легочное сердце диагностировано у 8,8 % детей с тяжелым МВ.

При оценке нутритивного статуса детей с МВ медиана перцентиля массы тела составила 13,2, роста – 23,1, индекса массы тела – 29,2. Медиана веса, роста и индекса массы тела взрослых равнялись, соответственно, 60 кг, 174 см и  $19,6 \text{ кг/м}^2$  [8].

Для более объективной оценки нутритивного статуса в 2015 г. в ККЦСВМП был внедрен метод определения ФЭ-1 – объективного критерия экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Данное исследование, по рекомендациям европейских экспертов, при МВ является обязательным [8, 13]. Было обследовано в динамике 35 детей, среднее значение параметра составило  $131,6 \pm 122,5 \text{ мкг/г}$ . Колебания показателей были значительные – от 0,2 (погибший ребенок, не получавший из-за отказа родителей заместительную терапию) до 790 мкг/г. Ранжирование

уровня ФЭ-1 в зависимости от тяжести болезни: легкая –  $572,3 \pm 19,2$  мкг/г, средняя –  $372,0 \pm 11,5$  мкг/г и тяжелая –  $86,7 \pm 3,9$  мкг/г. При проведении корреляционного анализа зависимости уровня ФЭ-1 от основных показателей, отражающих нутритивный статус больного МВ, были получены следующие данные: тяжесть болезни –  $r = -0,7$ , ректальный пролапс и мекониевый илеус –  $r = -0,8$ , синдром псевдо-Барттера –  $r = +0,4$ , индекс массы тела –  $r = +0,4$ . При распределении индекса массы тела детей по перцентилям сила корреляции оказалась более выраженной –  $r = +0,6$ . Установить достоверность влияния на уровень ФЭ-1 таких показателей, как давность заболевания и возраст больного, не удалось ( $r = +0,3$ ).

При ведении больных МВ были использованы подходы, стандартизированные в России и Европе [3, 6, 11, 12]. При этом установлено, что только 61,4 % пациентов были привержены систематическому, постоянному выполнению рекомендаций по базисной терапии, кинезитерапии, реабилитации. 97,1 % больных получали заместительную терапию. Практически все дети применяли ферменты в виде минимикросфер, взрослым чаще назначали фермент в виде минитаблеток или микрогранул. В комплекс лечения входили антибиотики в ингаляционной форме (42,8 %), внутривенные (51,6 %) и для энтерального применения (74,3 %). Ингаляционная программа состояла из бронхолитиков (70 %) и муколитиков (дорназы- $\alpha$  – 83,3 %, ацетилцистеина – 82,5 %, 5–7 % раствора NaCl – 29,4 % и др.). Противовоспалительная терапия включала в себя ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (22,8 и 6,8 %, соответственно) и пролонгированную антибиотикотерапию (54,5 %). 79,5 % больных получали урсодезоксихолевую кислоту, курсовое лечение желчегонными и гепатотропными препаратами. В лечебный комплекс входили жирорастворимые витамины (82,8 %), кинезитерапия (72,8 %, только двое пациентов были обеспечены индивидуальными дренажными виброжилетами). Около 30 % больных прошли курсы восстановительной терапии в местных и центральных реабилитационных центрах. У одного ребенка длительно поддерживали нутритивный статус при помощи энтерального питания через гастростому и внутривенного введения лекарственных средств через порт-систему. Данные методы введения были установлены в специализированном отделении Научного центра здоровья детей МЗ РФ. В 2015 г. в Москве проведена первая успешная пересадка легких больному МВ, проживающему в Приморье (возраст – 30,5 года).

---

#### Обсуждение полученных данных

---

Частота МВ в Приморском крае соответствует показателю Центрального федерального округа РФ. Однако больных в крае меньше, чем в Южном, и больше, чем в Забайкальском федеральных округах [7, 9]. Вероятно, это связано с демографическими, генетическими

особенностями населения регионов, с качеством медицинской помощи. Увеличение за 17 лет удельного веса взрослых пациентов в 7,9 раза и сокращение сроков верификации диагноза в 5,3 раза подтвердили эффективность проводимой работы с данным контингентом больных в Приморском крае. Однако проблема МВ остается актуальной, о чем свидетельствуют относительно большое количество умерших детей и поздняя диагностика болезни у взрослых.

Так же как и во многих регионах страны девочки и мальчики в крае болеют МВ с одинаковой частотой. Однако за последние три года из 11 детей с впервые выявленным заболеванием девочек было 8. И в структуре 15 умерших больных они составили 66,7 % (10 наблюдений). Превалирование среди взрослых пациентов мужчин, вероятно, связано и с этим фактом. В доступной литературе нет анализа особенностей течения МВ в зависимости от пола пациента. Полученные данные требуют дополнительного исследования.

В целом, структура полиморфизмов *CFTR* больных МВ в Приморском крае существенно не отличается от общероссийских показателей. Чаще выявляются «тяжелые» мутации. Высокий процент отрицательных результатов, вероятно, связан с ограниченным объемом исследованных полиморфизмов (изучены мутации, наиболее распространенные в России, а их известно уже около 2000). Кроме того, у взрослых чаще заболевание детерминировано легкими, редкими мутациями *CFTR*, что является одной из причин поздней манифестации болезни [5].

Полученные клинические характеристики МВ позволяют формировать группы риска по развитию патологии, прогнозу исхода заболевания.

Среди микробных патогенов в мокроте больных преобладают *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Инфицированность *V. serasia* complex при МВ в крае значительно ниже, чем в клиниках Москвы и Московской области. Но увеличение частоты инфицирования *V. serasia* complex в 1,6 раза – это прогностически неблагоприятный показатель. Имеются доказательства ассоциации данного возбудителя с тяжелым течением МВ, развитием некротической пневмонии, прогрессированием дыхательной недостаточности, снижением эффекта после пересадки легких [4, 8]. Высокая восприимчивость больных к инфицированию *V. serasia* требует от врачей строгого соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, принципа строгой изоляции пациента во время госпитализации. При анализе условий пребывания больных, инфицированных *V. serasia*, установлено, что обозначенный принцип практически не выполняется. И еще одна проблема. Отсутствие в крае возможности проведения генотипирования и фенотипирования *V. serasia* не позволяет установить риски развития у больного инфекционных осложнений, внутрибольничного инфицирования, степени деконтаминации возбудителя [4].

Показатели функции органов дыхания у краевых больных были умеренно снижены. У большей части

пациентов не обнаружено достоверной корреляции между данными спирографии и рентгенологической картиной легких, что обусловлено компенсаторными механизмами при хронической гипоксемии. Это подтверждает и достаточно низкая частота формирования легочного сердца. При декомпенсации болезни, в терминальной стадии, такая связь становится отрицательной и сильной.

Нутритивная недостаточность при МВ не зависит от давности заболевания и половой принадлежности. Такие клинические проявления, как мекониевый илеус, ректальный пролапс, дефицит веса на фоне тяжелого течения заболевания, а также низкий уровень ФЭ-1 служат объективными критериями степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Высокие показатели ФЭ-1 у детей с МВ, имевших в анамнезе синдром псевдо-Барттера, объяснить полностью сложно. В доступной литературе нет таких исследований. Вероятно, у данного контингента больных имеются особенности комплексного воздействия на минеральный обмен: нестандартность работы хлорного канала, гормонов, тубулярного аппарата почек, вегетативной нервной системы при достаточно сохранной экзокринной функции поджелудочной железы. Но это требует подтверждения дополнительными исследованиями.

#### Заключение

В Приморском крае существуют все возможности для своевременной диагностики МВ, для установления факторов риска, прогнозирования его в различных возрастных группах, проведения и контроля эффективности базисной терапии. Остаются проблемы, связанные с информированностью практических врачей и пациентов о группах риска, возможностях диагностики и современной терапии. Актуальны проблемы преемственности между педиатрической и терапевтической службой, ведения тяжелых больных и реабилитации пациентов с МВ.

#### References

1. Vasileva T.G., Kinyaykin M.F. Cystic fibrosis in adults: late manifestation or late diagnosis? // *Cystic fibrosis. Interdisciplinary approach: materials of the 5th Annual North-West Scientific Conference*. StP, 2014. P. 14–15.
2. Vasileva T.G., Shishatskaya S.N., Ni A.N. Some aspects of the respiratory and digestion defeat in cystic fibrosis in children // *Current Pediatrics*. 2013. Vol. 12, No. 1. P. 162–165.
3. Vasileva T.G., Shumatova T.A., Grigoryan S.V., Voronin S.V. Some aspects of the medical care to children with food intolerances // *Pacific Medical Journal*. 2015. No. 2. P. 33–36.
4. Voronina O.L., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. [et al.]. Genotypes of *Burkholderia cepacia* complex, isolated from patients in hospitals of the Russian Federation // *Molecular Genetics*. 2013. No. 2. P. 22–30.
5. Gembitskaya T.E., Ivaschenko T.E., Chermenskiy A.G., Nasykhova Yu.A. Phenotypic features and genetic heterogeneity of patients with late manifestation and nonclassical course of cystic fibrosis // *Pulmonology*. 2014. No. 1. P. 66–70.
6. Kapranov N.I. Modern diagnostics, therapy and social adaptation of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation // *Pediatrics*. 2014. Vol. 93, No. 4. P. 6–10.
7. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. [et al.]. Cystic fibrosis in Russia: the creation of a national register // *Pediatrics*. 2014. Vol. 93, No. 4. P. 44–55.
8. *Cystic fibrosis* / edited by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskiy. M.: Medpraktika-M, 2014. 672p.
9. The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014. M.: Medpraktika-M, 2015. 64 p.
10. Tsyvkina G.I., Vasileva T.G., Grischenko D.Zh. The use of the immunotropic therapy for cystic fibrosis // *Source book of the 16th Russian National Congress 'Man and Medicine'*. M., 2009. P. 466–467.
11. Döring G., Flume P., Heijerman H. [et al.]. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies // *J. Cyst. Fibros.* 2012. No.11. P. 461–479.
12. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. [et al.]. *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. No. 187. P. 680–689.
13. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. [et al.]. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines // *J. Cyst. Fibros.* 2014. No. 13. P. 23–42.
14. Tramper-Stranders G.A., van der Ent C.K., Molin S. [et al.]. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolated et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18, No. 6. P. 567–574.

Поступила в редакцию 30.06.2016.

#### CYSTIC FIBROSIS IN THE PRIMORSKY TERRITORY: ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES

T.G. Vasilyeva

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Ubovichya St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Objective.** A systematic analysis of certain aspects of the problem of cystic fibrosis (CF) is necessary to improve the quality of care requires.

**Methods.** The study involved 52 patients with CF: children – 66.5%, adults – 33.5%. We studied the structure of the gene mutations transmembrane conductance regulator (CFTR). The level of neonatal blood immunoreactive trypsin was defined in 72,746 newborns. It was examined the spectrum of bacterial pathogens, the state of the nutritional status of patients, the level of fecal elastase-1.

**Results.** The frequency of CF in the Primorsky territory – 2.69 per 100 thousand population. The frequency of birth of patients – 1 per 6,613 newborns. The average patient age 13.5±8.4. Among adult patients, 77.8% of men. Among the dead children, girls accounted for 66.7%. During the 17-year of follow-up verification of the terms of diagnosis decreased by 5.3 times. The structure of the allelic frequency prevails «severe» mutations in CFTR, often – F508del (53.7%). In the structure of the microbial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were verified more frequently. В 1,6 раза увеличилась частота выделения *Burkholderia cepacia* complex. Meconium ileus, rectal prolapse, weight deficiency, the severity of the disease and low levels of fecal elastase-1 are the objective criteria of exocrine pancreatic insufficiency degree. Only 61.4% of the patients systematically implemented the recommendations for treatment and rehabilitation.

**Conclusions.** In Primorsky territory, there are opportunities for the timely diagnosis of CF, to determine risk factors that predict it in different age groups, carrying out and monitoring the efficiency of basic therapy.

There remain problems with the practical awareness of doctors and patients about the risk groups, diagnostic capabilities and modern therapy.

**Keywords:** cystic fibrosis case, transmembrane conductance regulator gene, microbial pathogens, disease severity.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 30–34.

УДК 616.611-002(470.2)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.35-37

# Структура первичных гломерулопатий среди взрослого населения Северо-Западного федерального округа России

В.Г. Сиповский<sup>1,2</sup>, К.И. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (197000, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17), <sup>2</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2)

Проведен анализ структуры гломерулопатий (ГП), верифицированных на основании 1955 биопсий почек пациентов старше 18 лет в НИИ нефрологии ПСПбГМУ за 15 лет. Показано увеличение частоты нефробиопсий, достигшей к 2014 г. в регионе 20 на миллион населения в год, что превышает показатели таких европейских стран как Сербия и Румыния, значительно уступая Финляндии и Дании. Первичные ГП оказались доминирующей группой заболеваний – 72,3 % наблюдений, вторичные ГП диагностированы у 16,2% пациентов. Частота диагностики первичных ГП уменьшалась с возрастом, и в целом до 2010 г. преобладали пролиферативные формы патологии. Однако в 2010–2014 гг. число непролиферативных ГП превысило число пролиферативных, что произошло в первую очередь за счет фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранозной нефропатии.

**Ключевые слова:** неопухолевые заболевания почек, нефробиопсии, гломерулопатии, 2000–2014 гг.

Гломерулопатии (ГП) – основные причины развития почечной недостаточности и терминальной почечной патологии [4, 10]. Частота диагностики терминальной почечной патологии, обусловленной ГП, в развитых странах растет с каждым десятилетием, и здесь чаще всего регистрируется первичная гломерулярная патология [8, 13, 15]. Заболеваемость различными формами первичных ГП в разных странах варьирует и зависит от расовых и этнических особенностей обследуемого контингента, а также от периода анализа. Важную роль здесь играют как различные факторы окружающей среды, так и наследственность (однако механизм их влияния до сих пор недостаточно ясен).

В отечественной специальной литературе имеются лишь единичные работы, касающиеся этой проблематики [1, 2]. В настоящем исследовании предпринята попытка охарактеризовать структуру первичных ГП среди взрослого населения Северо-Западного региона России за последние 15 лет.

## Материал и методы

Проанализированы результаты 1955 биопсий почек, выполненных в НИИ нефрологии ПСПбГМУ с 1 января 2000 по 31 декабря 2014 г. Весь период наблюдения был разделен на три части: 2000–2004 гг., 2005–2009 гг. и 2010–2014 гг. Для рубрикации патоморфологических данных использовали классификацию ВОЗ (МКБ-10), детализированную в соответствии с современными представлениями (рис.) [3–5].

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: 1-я группа – от 18 до 60 лет (1695 человек, 922 мужчины и 773 женщины), 2-я группа – старше 60 лет (300 человек, 130 мужчин и 170 женщин).

Сиповский Василий Георгиевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии, доцент кафедры патологической анатомии ПСПбГМУ; e-mail: sipovski@mail.ru

## Первичные ГП

Болезнь минимальных изменений

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит:

*не-IgA-нефропатия и IgA-нефропатия*

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Мембранозная нефропатия

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит:

*Ig/C3-позитивный гломерулонефрит, C3-гломерулопатия,*

*Ig/C3-негативный гломерулонефрит*

Гломерулонефрит с полулуниями

Постинфекционный гломерулонефрит

Другая и неклассифицируемая патология

**Вторичные ГП** (волчаночный нефрит, амилоидоз, синдром

Гудпасчера, васкулиты мелких сосудов)

**Васкулярные нефропатии** (нефроангиосклероз,

гемолитико-уремический синдром, тромботическая

микроангиопатия, инфаркты почек, преэклампсия)

**Метаболические нефропатии** (диабетическая нефропатия)

**Тубулоинтерстициальная патология** (острый и хронический

тубулоинтерстициальный нефрит, меланома-

ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит)

**Различная патология** (наследственная патология,

терминальная почечная патология, острый

тубулярный некроз)

Рис. Рабочая классификация неопухолевой патологии почек

Для анализа материала использовались методы описательной статистики.

## Результаты исследования

Основным контингентом клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ (88 %) стали жители Северо-Западного федерального округа России (население около 14 млн человек). Частота нефробиопсий за весь период наблюдения (2000–2014 гг.) увеличилась с 6,9 до 14,5 в год на миллион населения. Средний возраст пациентов равнялся 40 годам, при этом основная масса биопсий (85 %) выполнена у лиц младше 60 лет. Мужчин в целом было несколько больше, чем женщин (51 %).

Таблица 1

Частота диагностики различных видов первичных ГП в НИИ нефрологии ПСПбГМУ

Годы	Частота первичных ГП*, %										
	МН	ФСГС	БМИ	МПП		МБПГН				ГПН	ПГН
				IgA <sup>+</sup>	IgA <sup>-</sup>	всего	Ig <sup>+</sup> C3 <sup>+</sup>	C3	Ig <sup>-</sup> C3 <sup>-</sup>		
2000–2004	10,1	3,7	9,0	22,4	31,0	10,2	9,2	0,5	0,5	4,2	9,4
2005–2009	12,4	7,2	10,2	38,0	17,6	8,2	7,5	0,5	0,2	1,6	4,8
2010–2014	18,1	23,6	11,9	39,9	1,3	4,7	3,8	0,8	0,1	–	0,5
2000–2014	14,0	13,0	10,0	34,0	16,4	7,1	6,3	0,6	0,2	1,5	4,0

\* МН – мембранозная нефропатия, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, БМИ – болезнь минимальных изменений, МПП – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, МБПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, ГПН – гломерулонефрит с полунуниями, ПГН – постинфекционный гломерулонефрит.

Первичные ГП на нашем материале оказались доминирующей группой заболеваний – 72,3% наблюдений. Вторичные ГП диагностированы у 16,2% пациентов. На остальные нозологии в совокупности пришлось 11,5% случаев. Частота регистрации первичных ГП уменьшалась с возрастом (1-я группа – 75%, 2-я группа – 57% диагнозов), и в целом преобладали пролиферативные формы патологии. Однако в 2010–2014 гг. число непролиферативных ГП превысило число пролиферативных. Увеличение относительного количества этих ГП с 23 до 53% произошло в первую очередь за счет фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранозной нефропатии. Противоположная динамика определялась для пролиферативных форм первичных ГП – Ig/C3-позитивного гломерулонефрита, Ig/C3-негативного гломерулонефрита и, частично, – мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (табл. 1).

Среди первичных ГП наибольший удельный вес – до 50% – имел мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Внутри самой нозологии за 15 лет произошли существенные изменения: уменьшение общего количества мезангиально-пролиферативных гломерулонефритов с 53,4% (2000–2004) до 41,2% (2010–2014) с увеличением доли IgA-нефропатии и уменьшением числа наблюдений не-IgA-нефропатии (табл. 1).

## Обсуждение полученных данных

Частота нефробиопсий в Северо-Западном федеральном округе России оказалась значительно ниже, чем в большинстве европейских стран. Она находится на уровне Сербии и Румынии, значительно уступая Финляндии и Дании (табл. 2). Однако здесь представлены неполные данные, так как помимо НИИ нефрологии ПСПбГМУ в Северо-Западном федеральном округе нефробиопсии эпизодически осуществляются в других лечебных учреждениях, в том числе в частных клиниках. Количество таких исследований доходит примерно до 100–150 в год. Таким образом, ориентировочно общий объем нефробиопсий в данном регионе России на настоящий момент составляет 20 на миллион населения в год. В целом отмечается увеличение количества нефробиопсий. Причинами этого можно считать изменение контингента больных за счет

увеличения количества недообследованных нефрологических пациентов (без биопсии) при улучшении экономического статуса жителей региона (способность оплатить биопсийное исследование).

Как сказано выше, средний возраст наших пациентов равнялся 40 годам, при этом основная масса биопсий проводилась лицам младше 60 лет. Эти показатели совпадают с аналогичными у R. Naumovich et al. [13] и несколько отличаются от данных P. Malafrente et al. [11] и I. Okrechki et al. [14], наблюдавших пациентов более молодого возраста – 34,5±14,6 и 36,0±14,0 года, соответственно. Хотя соотношение мужчин и женщин на нашем материале было примерно одинаковым (51:49), после 60 лет удельный вес биопсий от пациентов женского пола возрастал. Это можно объяснить большей средней продолжительностью жизни в России среди женщин (77 лет), чем среди мужчин (65 лет).

В массе первичных пролиферативных ГП доминировали формы мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита, обнаруженные за 2000–2014 гг. в 35,6% всех наблюдений. Близкие данные были получены в Германии, Сербии, Хорватии и Японии, в то время как в Индии и Бельгии чаще регистрировался фокально-сегментарный гломерулосклероз [7, 12]. Доля не-IgA-нефропатии среди пролиферативных ГП в течение анализируемого периода на нашем материале неуклонно снижалась, а доля IgA-нефропатии увеличивалась (почти в 2 раза) при общем сокращении частоты диагностики

Таблица 2

Суммарные показатели частоты нефробиопсий в ряде европейских стран

Страна	Тип регистра	Период, лет	Кол-во биопсий*
Испания	Национальный	6	48,0
Финляндия	6 центров	24	176,0
Дания	Национальный	13	40,0
Чешская республика	Национальный	7	44,0–69,3
Румыния	2 центра	10	10,0–11,3
Сербия	1 центр	20	10,8
СЗФО РФ	1 центр	15	14,5

\* На миллион населения в год.

мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита с 53 до 41 % в 2000–2004 и в 2010–2014 гг., соответственно (табл. 1). Этот феномен можно объяснить генетическими особенностями и воздействием факторов внешней среды, а также изменением методических подходов к проведению патоморфологических исследований. Так, начиная с 2005 г. НИИ нефрологии ПСПбГМУ перешел на общемировые стандарты с использованием полноценной панели антител и ультраструктурного исследования (электронная микроскопия применяется при оценке 30–35 % нефробиопсий).

Тенденция к снижению частоты пролиферативных ГП в последние десятилетия отмечена и другими авторами [6, 9, 15]. Ее объясняют повышением стандартов жизни, улучшением качества медпомощи и ранним использованием эффективных антибиотиков. Вместе с тем среди первичных ГП на нашем материале увеличилась доля мембранозной нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза. R. Naumovic et al. [13] и F.D. Zhou et al. [15] отмечали аналогичную динамику. Чаще всего увеличение удельного веса фокально-сегментарного гломерулосклероза связывают с изменением «политики» показаний и противопоказаний к нефробиопсиям [15], а также с его высокой частотой среди представителей негроидной расы [9, 14]. Также среди причин увеличения частоты фокально-сегментарного гломерулосклероза можно выделить социально-экономические факторы (образ жизни, определенные условия окружающей среды, характер питания) и несвоевременность предоставления квалифицированной медицинской помощи. Причины же увеличения частоты диагностики мембранозной нефропатии остаются неясными.

#### Заключение

На основании проведенного анализа можно констатировать дефицит биопсийных исследований у пациентов с заболеваниями почек в Северо-Западном федеральном округе России. В то же время следует отметить, что динамика соотношения различных форм первичных ГП с 2000 по 2014 г., находясь в русле современных международных тенденций, имеет в регионе свои отличительные особенности.

#### References

- Bespalova V.M., Tsvirko T.N. The relationship between the clinical and morphological forms of primary glomerulopathy // *Nephrology and Dialysis*. 2005. Vol. 7, No. 2. P. 181–185.
- Ermakov Yu.A., Kovalskiy G.B. The structure of the direct causes of patients mortality with chronic renal failure // *Nephrology*. 2004. Vol. 8, appx. 2. P. 116–120.
- Sipovskiy V.G., Khmel'nitskaya N.M., Smirnov A.V. Methodical bases of pathological and morphological diagnosis of non-tumor renal pathology. StP.: Beresta, 2014. 42 p.
- Sipovskiy V.G., Khmel'nitskaya N.M., Smirnov A.V. Applied aspects of ultrastructural diagnosis of glomerulopathy. StP.: Beresta, 2014. 62 p.
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Sipovskiy V.G. [et al.]. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prognosis of glomerulonephritis membranoproliferative // *Nephrology*. 2014. Vol. 18, No. 6. P. 82–93.
- Ben Maïz H., Abderrahim E., Ben Moussa F. [et al.]. Epidemiology of glomerular disease in Tunisia from 1975 to 2005. Influence of changes in healthcare and society // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2006. Vol. 190. P. 403–418.
- Chandrika B.K. Non neoplastic renal disease in Kerala, India-analysis of 1592, a two year retrospective study // *Indian. J. Pathol. Microbiol.* 2007. Vol. 50, No. 2. P. 300–302.
- Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. [et al.]. US Renal Data System 2013 annual data report // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63, No. 1 (suppl. 1). 420 p.
- Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H. Changing etiologies of unexplained adult nephritic syndrome: a comparison of renal biopsy finding from 1876–1979 and 1995–1997 // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 30. P. 621–631.
- Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. [et al.]. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe and Australia/New Zealand: results, from an international comparative study // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 35, No. 1. P. 157–165.
- Malafrente P., Mastroianni-Kirsztajn G., Betónico G.M. [et al.]. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21, No. 11. P. 3098–3105.
- Mesquita M., Fosso C., Bakoto Sol E. [et al.]. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis // *Acta. Clin. Belg.* 2011. Vol. 66, No. 2. P. 104–109.
- Naumovic R., Pavlovic S., Stojkovic D. [et al.]. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia 20 years of experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24, No. 3. P. 877–885.
- Okpechi I., Swanepoel Ch., Diffield M. [et al.]. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of single-centre renal biopsy database // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, No. 6. P. 1853–1861.
- Zhou F.D., Zhao M.H., Zou W.Z. [et al.]. The changing spectrum of primary glomerular disease within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24, No. 3. P. 870–876.

Поступила в редакцию 07.10.2016.

#### STRUCTURE OF THE PRIMARY GLOMERULOPATHY AMONG THE ADULT POPULATION OF THE NORTHWESTERN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

V.G. Sipovskii<sup>1,2</sup>, K.I. Lebedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (17 Lva Tolstogo St. Saint Petersburg 197000 Russian Federation), <sup>2</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre (2 Akkuratova St. Saint Petersburg 197341 Russian Federation)

**Objective.** In national literature there are only a few papers on the structure and dynamics of kidney disease in the adult population of various regions of the Russian Federation.

**Methods.** We conducted the analysis of the structure of glomerulopathy (GP) in patients older than 18 years old, verified on the basis of 1955 renal biopsy in the Research Institute of Nephrology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University during 15 years. **Results.** It was shown the increase of frequency nephrobiopsy, reached by 2014 in the region of 20 per million population per year. Primary GP occurred to be the dominant disease group – 72.3% of cases, secondary GP were diagnosed in 16.2% of patients. Primary GP incidence decreased within aging, and till 2010 the proliferative pathologies prevailed. However, in the 2010–2014 the number of non-proliferative GP has exceeded the number of proliferative, which was primarily due to focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy.

**Conclusions.** The number of renal biopsies in the Northwestern Federal district of Russia exceeds the number of such European countries as Serbia and Romania, and is significantly behind Finland and Denmark. The tendency to the incidence reduction of proliferative GP in recent decades is accounted for the higher living standards, improving the quality of care and the early use of effective antibiotics.

**Keywords:** non-tumor renal disease, renal biopsies, glomerulopathy, 2000–2014.

УДК 616-006-085.849.114:549.221

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.38-40

## Возможность генерации вторичного ионизирующего излучения на наночастицах оксида тантала при лучевой терапии злокачественных новообразований

К.С. Лукьяненко<sup>1</sup>, В.И. Апанасевич<sup>2, 5</sup>, А.В. Лагурева<sup>2</sup>, О.С. Плотникова<sup>2</sup>, И.В. Панкратов<sup>3</sup>, В.П. Рудюк<sup>3</sup>, Л.С. Стебунов<sup>3</sup>, А.А. Чернобаев<sup>3</sup>, П.А. Лукьянов<sup>4</sup>, В.Н. Давыдова<sup>4</sup>, М.А. Медков<sup>6</sup>, В.Н. Кустов<sup>7</sup>, В.В. Темченко<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8), <sup>2</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), <sup>3</sup>Приморский краевой онкологический диспансер (690015, г. Владивосток, ул. Русская, 59), <sup>4</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159), <sup>5</sup>Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), <sup>6</sup>Институт химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159), <sup>7</sup>Владивостокский филиал Российской таможенной академии (690034, г. Владивосток ул. Стрелковая, 16в)

Одна из проблем лучевой терапии заключается в том, что ее эффективность ограничена, с одной стороны, радиочувствительностью тканей, окружающих опухоль, с другой стороны – радиорезистентностью самого злокачественного новообразования. Наночастицы оксида тантала представляются перспективным препаратом для локальной радиомодификации (то есть усиления повреждающего действия лучевой терапии) при лечении злокачественных новообразований, поскольку позволяют получить вторичное излучение, которое является наиболее эффективным для воздействия на биологические объекты, в том числе и на опухолевые клетки.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, радиомодификация, гамма-кванты, Комптон-эффект.

Успехи в лечении злокачественных новообразований в настоящее время невозможны без эффективной лучевой терапии. Лучевая терапия за последние полвека совершила огромный рывок вперед, обусловленный появлением высокоэнергетической аппаратуры, расширением возможностей коллимации пучка, появлением эффективных режимов облучения и применением схем радиомодификации. При лучевой терапии возникает терапевтический парадокс: максимальной проникающей способностью в тканях обладают фотоны с высокой (более 1 МэВ) энергией, в то время как максимальным повреждающим воздействием владеют фотоны с энергией в интервале от 20 до 200 кэВ, возникающие, как правило, вследствие Комптон-эффекта и рождения электрон-позитронных пар, а при взаимодействии низкоэнергетических фотонов наблюдается фотоэффект [3, 4]. Вероятность взаимодействия высокоэнергетических гамма-квантов с веществом пропорциональна массе атомов, входящих в состав облучаемых тканей (рис. 1).

Эта закономерность легла в основу радиомодификации (то есть усиления повреждающего действия лучевой терапии), основанной на введении в опухоль соединений с атомами тяжелых элементов. В качестве радиомодифицирующих агентов могут быть использованы контрастные вещества, содержащие тяжелые элементы (йод), наночастицы золота, платины и редкоземельных элементов [1, 2, 5, 6]. Наночастицы (НЧ) оксида тантала ( $Ta_2O_5$ ) в этом плане представляют особый

интерес, так как тантал, будучи тяжелым элементом, обладает низкой токсичностью. Однако в доступной литературе мы не нашли данных о характеристике вторичного излучения при воздействии высокоэнергетического гамма-излучения на НЧ оксида тантала.

### Материал и методы

Измерение дозы ионизирующего излучения было проведено с помощью механической части водного фантома (WP 600), где жестко на кронштейне крепился испытуемый образец в шарообразном тонкостенном пластиковом контейнере 27 мм в диаметре. В контейнер помещали испытуемую 2,5% суспензию НЧ или контрольный раствор – 0,9% NaCl (рис. 2). НЧ оксида тантала были получены в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН. Размеры НЧ определены с помощью прибора Zetasizer NanoZS (Malvern, Великобритания) и составляли  $65 \pm 1$ ,  $71 \pm 3$  и  $81 \pm 1$  нм.

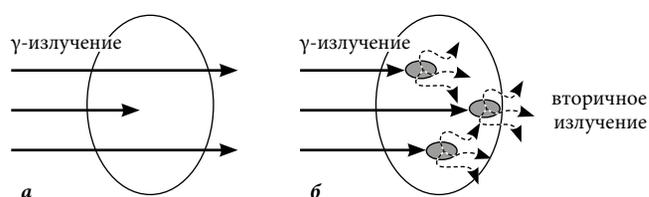


Рис. 1. Взаимодействие высокоэнергетических гамма-квантов с веществом:

а – гамма-излучение «пролетает», не взаимодействуя с веществом;  
б – гамма-излучение взаимодействует с химическими элементами с высоким зарядовым числом.

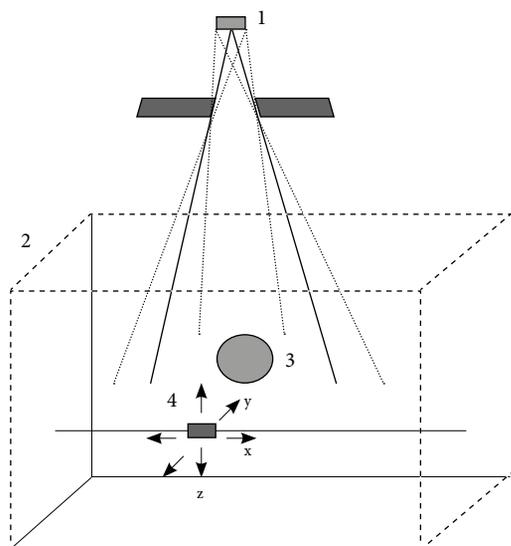


Рис. 2. Схема установки:

1 – источник гамма-излучения  $Co^{60}$ ; 2 – фантом; 3 – объем со взвесью; 4 – ионизационная камера.

В качестве источника излучения использовался  $Co^{60}$  (гамма-терапевтический аппарат Teratron Equinox, с установленным полем  $10 \times 5 \text{ см}^2$ ) с энергией фотонов 1,17 и 1,33 МэВ. Измерение проводилось ионизационной камерой марки FC65-P производства фирмы Iba-dosimetry и электрометром фирмы Phillips CU 500E. Ионизационная камера фиксировала суммарную интенсивность ионизирующего излучения как высокоэнергетического (гамма-излучение), так и низкоэнергетического (вторичное излучение в рентгеновском спектре). Измерение проводилось при открытом затворе при прохождении гамма-камеры под испытуемым образцом на расстоянии 0,5 см. Измерение выполнялось на всей дистанции прохождения гамма-камерой открытого поля. Данные были обработаны в системе Wolfram Mathematica 9.0.

#### Результаты исследования

Суммарное излучение под образцами, содержащими НЧ оксида тантала, превышало показатели, полученные при измерении ионизирующего излучения под 0,9 % раствором хлористого натрия. Поскольку расчеты ионизирующего излучения делались в относительных единицах, то прибавка для частиц с размером 65 нм составила 5,5 %, для частиц с размером 71 нм – 5,2 %, для частиц размером 81 нм – 7 % по отношению к 0,9 % раствору хлористого натрия (рис. 3).

#### Обсуждение полученных данных

Касаясь причины увеличения интенсивности излучения при прохождении жесткого гамма-излучения через образцы, содержащие НЧ оксида тантала, скорее всего мы имеем дело с генерацией вторичного низкоэнергетического ионизирующего излучения на атоме тяжелого элемента (тантала) вследствие

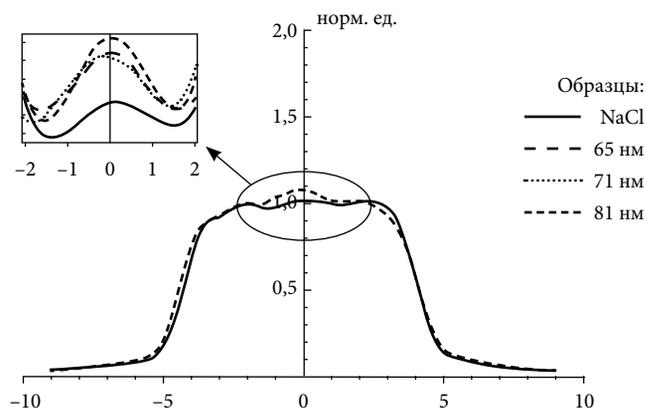


Рис. 3. График зависимости интенсивности излучения от характеристик облучаемого образца.

Комптон-эффекта и рождения электрон-позитронных пар. Именно это излучение в рентгеновском спектре является наиболее эффективным при воздействии на биологические объекты, в том числе и на опухолевые клетки. Таким образом, наночастицы оксида тантала являются перспективным препаратом для локальной радиомодификации при лечении злокачественных новообразований.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Дальний Восток» (грант 14-NSC-006).*

#### References

- Apanasevich V., Avramenko V., Lukyanov P. [et al.]. Enhance the absorption of gamma-ray energy inside the tumor using gold nanoparticles and iodine particles // *Cancer and Oncology Research*. 2014. Vol. 2, No. 2. P. 17–20.
- Bonnet C., Tóth E. Smart contrast agents for magnetic resonance imaging // *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2016. Vol. 70, No. 1, P. 102–108.
- Chelkowski S., Bandrauk A.D., Corkum P.B. Photon momentum sharing between an electron and an ion in photoionization: from one-photon (photoelectric effect) to multiphoton absorption // *Phys. Rev. Lett.* 2014. Vol. 113, No. 26. P. 263005.
- Gambini D.J. Basic concepts of radiology physics // *J. Radiol.* 2010. Vol. 91, No. 11 (Pt 2). P. 1186–1188.
- Jain S., Hirst D. G., O'Sullivan J.M. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy // *Br. J. Radiol.* 2012. Vol. 85, No. 1010. P. 101–113.
- Mitchell J., Knight R.T., Kimlin K. Effects of iodinated contrast media on radiation therapy dosimetry for pathologies within the thorax // *The Radiographer*. 2006. Vol. 53, No. 2. P. 30–34.

Поступила в редакцию 30.06.2016.

#### THE POSSIBILITY OF GENERATION OF SECONDARY IONIZING RADIATION ON TANTALUM OXIDE NANOPARTICLES IN RADIATION THERAPY OF MALIGNANT TUMORS

K.S. Lukyanenko<sup>1</sup>, V.I. Apanasevich<sup>2, 5</sup>, A.V. Lagureva<sup>2</sup>, O.S. Plotnikova<sup>2</sup>, I.V. Pankratov<sup>3</sup>, V.P. Rudyuk<sup>3</sup>, L.S. Stebunov<sup>3</sup>, A.A. Chernobaev<sup>3</sup>, P.A. Lykanov<sup>4</sup>, V.N. Davydova<sup>4</sup>, M.A. Medkov<sup>6</sup>, V.N. Kustov<sup>7</sup>, V.V. Temchenko<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>3</sup> Primorsky Regional Oncology Center (59 Russkaya St. Vladivostok 690015 Russian Federation), <sup>4</sup> G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159 Vladivostok 100th anniversary Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation), <sup>5</sup> Regional Clinical Center of Specialized Medical Care (30/37 Ubovichka St. Vladivostok 690091 Russian Federation), <sup>6</sup> Institute of Chemistry FEB RAS (159 Vladivostok

100th anniversary Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation),  
 7 Vladivostok Branch of Russian Customs Academy (16a Strelkovaya St. Vladivostok 690034 Russian Federation)

**Objective.** The administration of radiation sensitizer into a tumor succeeded by ray treatment leads to the additional secondary radiation inside the neoplasm that improves the effect of the ray treatment.

**Methods.** Measuring the dose of ionizing radiation was conducted by using the phantom (WP 600). The 2.5% suspension of nanoparticles (NPs) of tantalum oxide ( $Ta_2O_5$ ) or control solution (0.9% NaCl solution) were placed into a spherical sample. Dimensions of NPs were determined with the tool Zetasizer NanoZS and constituted  $71 \pm 1$  nm (A) and  $81 \pm 1$  nm (B).  $Co^{60}$  was used as a source of radiation. The measuring was carried out with the ionization chamber FC65-P, which recorded the total intensity of  $\gamma$ -radiation. The measuring was carried out at the open gate,

the passage of  $\gamma$ -camera under the test specimen at a distance of 0.5 cm. Data were processed in Wolfram Mathematica 9.0.

**Results.** The total radiation for samples containing NPs  $Ta_2O_5$  was higher than those obtained in the measurement of ionizing radiation by a 0.9% solution of NaCl. The increase for particles with a size of 65 nm was 5.5% for particles with a size of 71 nm – 5.2%, for a particle with a size of 81 nm – 7%. The reason for increase in the emission intensity when passing hard  $\gamma$ -radiation through the low  $Ta_2O_5$  is the generation of the secondary low-energy ionizing radiation.

**Conclusions.** NPs  $Ta_2O_5$  is a promising medicine for the treatment of local radio modification malignancies.

**Keywords:** ray treatment, radio modification, gamma-quantum, Compton Effect.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 38–40.

УДК 613.2:613.96(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.40–45

## Территориальный анализ фактического питания подростков в Приморском крае

В.К. Ковальчук, О.Ю. Ямилова, А.Г. Саенко, Е.В. Семанив, О.В. Переломова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Материалы экспедиционного исследования, выполненного на популяционном уровне, свидетельствуют об отсутствии резких территориальных различий в фактическом питании подростков Приморского края. Пищевой рацион подросткового населения характеризуется пониженной энергетической ценностью, недостатком углеводов, выраженным дефицитом кальция, витаминов А и С на фоне избыточного потребления натрия, а также дисбалансом основных пищевых веществ. Особенности пищевой и энергетической ценности суточного рациона подростков-приморцев формируются избытком колбасных изделий, макарон, каш из крупы и дефицитом молока и молочных продуктов, овощей, картофеля и фруктов. Фактическое питание подростков в Приморском крае не имеет резких территориальных различий за исключением кальция, потребление которого девушками в отдаленных сельских районах и провинциальных городах достоверно ниже по чем во Владивостоке, что является следствием более чем в два раза меньшего потребления молока и кефира.

**Ключевые слова:** суточный рацион, нутриенты, группы пищевых продуктов, территориальное распределение.

Приморский край – регион опережающего экономического развития. Планируемое интенсивное расширение производственной инфраструктуры края носит стратегический характер и предусматривает значительное увеличение населения. Обеспечение качественной среды обитания здесь требует устранения неблагоприятных региональных факторов, к числу которых следует отнести неполноценное питание [2, 3]. Однако гигиеническое изучение питания жителей края, ранее выполненное по бюджетным показателям государственной статистики [3], не позволяет оценить возрастную-половую дифференциацию и территориальное распределение показателей фактического питания. Последнее обстоятельство имеет особое значение для Приморья, так как при больших размерах региона (165,9 тыс. км<sup>2</sup>) многие населенные пункты, перспективные для развития, находятся на значительном удалении от индустриальных центров и городов. Фактическое питание подростков-приморцев, представляющих собой ключевое звено в развитии

производительных сил региона, на популяционном уровне не изучалось.

Цель исследования – дать гигиеническую оценку фактическому питанию подросткового населения и территориальному распределению его показателей в Приморском крае.

### Материал и методы

Обследовано 1555 подростков 14–17 лет – учеников общеобразовательных школ в 24 административных образованиях края (из 33 существующих). Экспедиционное исследование в 9 городах, 11 поселках городского типа, 14 селах, поселках и деревнях выполнено синхронно 17–19 февраля 2015 г. студентами-старшекурсниками ТГМУ, обучающимися по специальности «медико-профилактическое дело», во время зимних каникул.

Районы наблюдения охватывали все географические зоны Приморского края. Для территориального анализа показателей фактического питания выполнена их группировка по четырем блокам: отдаленные

Таблица 1

Численность подросткового населения Приморского края, охваченного исследованием (кол-во чел., абс.)

Группа	Отдаленные районы	Блилежащие районы	Города	Владивосток	Всего
Юноши	198	222	282	55	757
Девушки	206	234	305	53	798

сельские районы, блилежащие сельские районы, города, Владивосток. В первый блок включены населенные пункты 8 административных образований края, не имеющие общей границы с городами, во второй – населенные пункты 7 образований, прилегающих к городам, в третий – 8 городов за исключением Владивостока, в четвертый – г. Владивосток (индустриально-экономический и административный центр Приморья). Такая группировка позволила учесть уровень экономического развития и транспортную доступность, что имело особое значение для территории края, большая часть которой характеризуется сложным, резко переосеченным рельефом местности (табл. 1). Известно, что низкий материальный доход и затрудненное транспортное сообщение снижают доступность отдельных групп продуктов питания для населения.

Среднесуточный рацион питания подростков изучали методом анализа частоты потребления пищи [4].

Использовали специально разработанную анкету-вопросник, адаптированную для подросткового возраста. Анкета позволяет учитывать количество потребляемой пищи (размер порций) наряду с частотой потребления. Калорийность рациона и потребление исследуемых нутриентов рассчитывали по таблицам химического состава [9, 10]. Полученные результаты сопоставляли с рекомендуемыми для подростков нормами суточного потребления нутриентов, энергии и продуктов питания [6, 7]. Для выявления необъективно заполненных анкет-вопросников применяли показатель энергетической ценности суточного рациона. Критериями выбраковки служили значения калорийности рациона ниже величины основного обмена (юноши – 1330 ккал, девушки – 1322 ккал) и выше 130 % от величины рекомендуемого потребления (юноши – 3770 ккал, девушки – 3250 ккал).

Аналитическая обработка результатов анкетирования выполнена методом центильного анализа. Вычисляли медиану (Me), величины нижнего (25 % – Q<sub>1</sub>) и верхнего (75 % – Q<sub>3</sub>) квартилей. Достоверность различия медианных значений оценивали по критерию λ Колмогорова–Смирнова для сравнения независимых эмпирических распределений.

#### Результаты исследования

По медианным значениям пищевой рацион юношей и девушек на всей территории края имел пониженную

Пищевая и энергетическая ценность суточного рациона юношей-подростков

Показатель	Норма потребности	Отдаленные районы	Блилежащие районы	Города	Владивосток
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )			
Энергия, ккал	2900,0	2447 (1902; 3210)	2390 (1821; 3004)	2441 (1965; 3007)	2377 (1948; 2879)
Белок, г	87,0	103 (80; 131)	102 (80; 123)	103 (79; 125)	96 (75; 134)
Жиры, г	97,0	93 (67; 119)	93 (68; 121)	96 (73; 122)	101 (62; 129)
Углеводы, г	421,0	256 (206; 334)	241 (192; 292)	251 (187; 310)	236 (214; 310)
Витамин А, мкг рет. экв	1000,0	354 (221; 541)	411 (288; 573)	386 (303; 565)	357 (282; 476)
β-каротин, мг	5,0	2,2 (1,4; 3,4)	2,7 (1,7; 3,5)	2,4 (1,6; 3,7)	2,2 (1,8; 3,3)
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,5	1,4 (1,1; 1,8)	1,4 (1,0; 1,8)	1,4 (1,1; 1,7)	1,4 (1,0; 1,8)
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,8	1,4 (0,9; 2,1)	1,4 (1,0; 2,3)	1,6 (1,1; 2,3)	1,6 (0,9; 2,2)
Пантотеновая к-та, мг	5,0	5,1 (4,0; 7,0)	5,2 (4,2; 6,7)	5,3 (4,2; 6,9)	5,1 (4,4; 6,8)
Витамин В <sub>6</sub> , мг	2,0	3,3 (2,8; 4,4)	3,6 (2,7; 4,3)	3,5 (2,7; 4,3)	3,5 (2,8; 4,4)
Ниацин, мг	20,0	22 (17; 28)	23 (16; 27)	22 (17; 28)	23 (15; 27)
Витамин С, мг	90,0	40 (30; 58)	43 (31; 59)	40 (28; 56)	46 (34; 65)
Витамин Е, мг ток. экв	15,0	4,0 (2,6; 5,9)	4,2 (3,0; 6,1)	4,5 (2,8; 6,1)	5,8 (3,6; 7,9)
Кальций, мг	1200,0	634 (481; 874)	632 (450; 898)	632 (423; 931)	620 (464; 906)
Магний, мг	400,0	323 (253; 410)	314 (234; 389)	318 (248; 388)	313 (224; 361)
Натрий, мг	1300,0	2395 (1877; 3301)	2430 (1722; 3075)	2485 (1762; 3072)	2314 (1606; 3326)
Калий, мг	2500,0	2971 (2313; 3848)	2905 (2342; 3636)	2862 (2232; 3575)	3216 (1607; 3724)
Фосфор, мг	1200,0	1672 (1353; 2106)	1713 (1676; 2071)	1691 (1288; 2088)	1560 (1207; 2070)
Железо, мг	15,0	17 (13; 22)	17 (13; 21)	18 (13; 20)	19 (14; 23)
Медь, мг	1,0	1,2 (1,0; 1,7)	1,3 (1,0; 1,6)	1,3 (1,0; 1,5)	1,3 (0,9; 1,6)
Марганец, мг	2,0	5,6 (3,3; 7,8)	4,7 (2,9; 7,2)	5,0 (3,1; 7,3)	4,3 (2,7; 6,8)

Таблица 2

(на 15–23 %) энергетическую ценность. Выявлен дефицит суточного потребления углеводов подростками обоих полов (около 40 %). Недостаток углеводов в статистическом отношении оказался типичным для края, так как во всех территориальных блоках величины потребления углеводов, соответствующие норме физиологической потребности подростков, отсутствовали в интерквартильных интервалах их фактического потребления.

Для юношей и девушек также характерен незначительный (в пределах 3–26 %) избыток потребления белка на фоне адекватного потребления жиров. Достоверно значимых различий в калорийности и содержании макронутриентов в суточном рационе питания подросткового населения во всех блоках населенных пунктов по сравнению с Владивостоком, имеющим наиболее высокий уровень жизни в Приморье, не обнаружено (табл. 2, 3).

Выявлен дисбаланс белка, жиров и углеводов в пищевом рационе с дефицитной направленностью по углеводам на всей территории края, о чем свидетельствуют соотношения их величин, по максимуму составившие 1:0,9:2,3 для юношей и 1:0,8:2 для девушек при медицинской норме 1:1:4.

Результаты анализа уровней микронутриентов указали на выраженное излишнее потребление натрия как юношами, так и девушками. По медианным значениям этот избыток в 1,5–1,9 раза превосходил

норму. Превышено потребление также витамина В<sub>6</sub> и марганца. На этом фоне выявлен выраженный дефицит суточного потребления кальция, витаминов С и А, который у юношей и девушек практически не различался. Он составил 34–56 % для кальция, 27–56 % – для витамина С и 55–65 % – для витамина А. Однако уровень потребления кальция девушками высоко достоверно зависел от места проживания. По сравнению с Владивостоком девушки в отдаленных сельских районах потребляли меньше кальция в 1,5 раза, а в других городах края – в 1,4 раза. Для юношей такая зависимость нехарактерна. Менее выраженный дефицит установлен для магния, β-каротина и токоферола. Суточное потребление остальных пищевых веществ на территории края соответствовало гигиеническим требованиям. Каких-либо значимых различий в уровнях их потребления в разных блоках населенных пунктов не выявлено (табл. 2, 3).

Центильный анализ указал на очень высокое потребление подростками колбасных изделий на фоне избытка макаронных изделий и каши из круп. Медианы потребления этих групп продуктов оказались в 2,3–3,4 и 1,5–2,3 раза больше рекомендуемых медицинских норм для юношей и девушек, соответственно. Девушки Владивостока потребляли в 1,6 раза больше каши из круп, чем девушки в отдаленных сельских районах. Отмечена тенденция к достоверности различий для макаронных изделий у юношей, проживающих

Таблица 3

Пищевая и энергетическая ценность суточного рациона питания девушек-подростков

Показатель	Норма потребности	Отдаленные районы	Близлежащие районы	Города	Владивосток
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )			
Энергия, ккал	2500,0	1922 (1560; 2319)	1895 (1544; 2447)	1932 (1575; 2412)	2135 (1856; 2525)
Белок, г	75,0	77 (65; 99)	77 (66; 102)	78 (66; 95)	95 (78; 121)
Жиры, г	83,0	72 (55; 92)	74 (53; 99)	72 (58; 90)	80 (68; 118)
Углеводы, г	363,0	204 (157; 265)	197 (161; 254)	204 (161; 272)	185 (164; 226)
Витамин А, мкг рет. экв	800,0	290 (215; 408)	313 (239; 472)	305 (231; 408)	358 (285; 445)
β-каротин, мг	50,0	2,1 (1,5; 3,0)	2,3 (1,5; 3,2)	2,0 (1,4; 2,9)	2,4 (1,8; 3,1)
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,3	1,2 (0,9; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (0,9; 1,5)	1,3 (1,0; 1,4)
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,5	1,2 (0,8; 1,7)	1,3 (0,8; 1,9)	1,2 (0,8; 1,9)	1,7 (1,3; 2,0)
Пантотеновая к-та, мг	4,0	4,5 (3,8; 5,7)	4,6 (3,7; 5,9)	4,7 (3,7; 5,9)	5,6 (4,8; 6,8)
Витамин В <sub>6</sub> , мг	1,6	3,0 (2,5; 3,5)	2,9 (2,3; 3,8)	2,9 (2,4; 3,5)	3,7 (2,8; 4,1)
Ниацин, мг	18,0	16,1 (13,5; 20,8)	15,7 (12,9; 20,8)	16,2 (13,6; 20,3)	16,9 (14,3; 25,9)
Витамин С, мг	70,0	44 (30; 60)	39 (28; 57)	44 (30; 55)	51 (33; 64)
Витамин Е, мг ток. экв	15,0	4,6 (3,0; 7,5)	4,0 (2,6; 6,5)	4,6 (3,2; 6,7)	6,0 (4,0; 8,6)
Кальций, мг	1200,0	521 (371; 776)	590 (418; 785)	571 (415; 734)	792 (636; 1103)
Магний, мг	400,0	237 (204; 315)	224 (199; 314)	244 (196; 299)	288 (230; 335)
Натрий, мг	1300,0	2044 (1484; 2651)	2090 (1483; 2759)	1927 (1421; 2598)	2315 (1413; 2610)
Калий, мг	2500,0	2552 (2087; 3222)	2425 (1893; 3256)	2563 (2062; 3107)	3034 (1257; 3727)
Фосфор, мг	1200,0	1343 (1031; 1693)	1296 (1079; 1726)	1298 (1067; 1591)	1648 (1257; 1934)
Железо, мг	18,0	13 (11; 18)	13 (10; 18)	13 (11; 16)	15 (13; 18)
Медь, мг	1,0	1,0 (0,9; 1,3)	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (0,8; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)
Марганец, мг	2,0	3,4 (2,1; 5,6)	3,2 (2,0; 5,5)	3,1 (1,9; 5,2)	2,6 (2,1; 4,4)

Таблица 4

Суточное потребление основных групп продуктов питания юношами-подростками

Показатель	Рекомендуемая норма	Отдаленные районы	Близлежащие районы	Города	Владивосток
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )			
Мясо, г	105	100 (57; 143)	71 (57; 129)	86 (43; 143)	100 (57; 200)
Колбасные изделия, г	25	86 (50; 143)	72 (36; 143)	72 (40; 150)	72 (43; 129)
Рыба, г	55	63 (42; 78)	62 (41; 73)	61 (39; 81)	64 (43; 79)
Птица, г	70	43 (29; 71)	57 (29; 100)	57 (29; 100)	43 (29; 71)
Яйцо, г	47	33 (20; 67)	33 (20; 67)	27 (19; 47)	47 (12; 42)
Молоко, г	550	142 (58; 286)	172 (58; 286)	142 (60; 286)	172 (72; 200)
Кефир, г		58 (0; 172)	58 (28; 114)	86 (0; 142)	58 (0; 186)
Сыр твердый, г	12	6 (3; 14)	7 (3; 17)	9 (3; 20)	12 (3; 20)
Творог, г	70	14 (0; 29)	14 (0; 43)	29 (0; 43)	14 (0; 43)
Масло животное, г	50	13 (4; 26)	13 (4; 30)	17 (9; 30)	20 (2; 30)
Сметана, г	10	14 (0; 36)	29 (0; 43)	14 (0; 43)	14 (0; 29)
Крупа (каша), г	75	86 (44; 146)	72 (44; 129)	86 (57; 150)	86 (44; 126)
Макаронные изделия, г		65 (44; 107)	65 (44; 107)	65 Т (44; 86)	86 (65; 119)
Картофель, г	400	71 (57; 122)	71 (43; 100)	57 (43; 86)	57 (43; 129)
Салат из свеж. капусты, г	470	29 (7; 57)	29 (0; 57)	29 (0; 57)	29 (0; 57)
Квашенная капуста, г		14 (0; 29)	0 (0; 29)	10 (0; 29)	0 (0; 46)
Овощи разные, г		43 Т (29; 71)	43 (29; 86)	57 (43; 100)	57 (29; 114)
Фрукты свежие, г	250	286 (136; 407)	214 (114; 400)	214 (100; 357)	200 (100; 300)
Сахар, г	75	42 (21; 70)	35 (14; 56)	28 (21; 56)	28 (19; 60)
Кондитерские изделия, г	25	21 (10; 34)	21 (10; 34)	21 (10; 34)	21 (7; 31)
Хлеб, г	250	72 (36; 150)	72 (29; 143)	65 (36; 107)	50 (22; 100)

Таблица 5

Суточное потребление основных групп продуктов питания девушками-подростками

Показатель	Рекомендуемая норма	Отдаленные районы	Близлежащие районы	Города	Владивосток
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )			
Мясо, г	105	57 (43; 100)	57 (29; 86)	70 (43; 100)	71 (43; 100)
Колбасные изделия, г	25	72 (32; 143)	72 (36; 112)	70 (29; 107)	57 (29; 100)
Рыба, г	55	63 (37; 78)	62 (41; 77)	62 (42; 78)	65 (39; 80)
Птица, г	70	43 (21; 57)	40 (25; 58)	43 (0; 70)	71 (29; 100)
Яйцо, г	47	20 (14; 47)	27 (14; 40)	20 (14; 33)	20 (7; 33)
Молоко, г	550	86 (28; 400)	86 (28; 400)	86 (28; 400)	200 (114; 258)
Кефир, г		86 (0; 200)	86 (58; 200)	86 (58; 200)	200 (58; 314)
Сыр твердый, г	12	7 (3; 17)	7 (3; 14)	9 (3; 17)	9 (3; 17)
Творог, г	70	14 (0; 29)	14 (0; 43)	14 (0; 43)	21 (14; 57)
Масло животное, г	50	13 (0; 21)	13 (4; 26)	13 (4; 30)	17 (4; 30)
Сметана, г	10	14 (0; 29)	14 (0; 29)	14 (0; 43)	14 (0; 43)
Крупа (каша), г	75	65 (44; 107)	86 (53; 146)	72 (44; 150)	107 (86; 150)
Макаронные изделия, г		44 (24; 86)	65 (44; 86)	60 (44; 86)	65 (29; 107)
Картофель, г	400	57 (43; 100)	57 (43; 86)	57 (43; 100)	43 (29; 71)
Салат из свеж. капусты, г	470	29 (14; 57)	29 (14; 71)	29 (10; 57)	29 (14; 71)
Квашенная капуста, г		14 (0; 29)	11 (0; 29)	10 (0; 29)	14 (0; 29)
Овощи разные, г		57 (29; 100)	57 (43; 100)	70 (40; 100)	86 (43; 100)
Фрукты свежие, г	250	100 (71; 200)	100 (71; 200)	100 (57; 200)	143 (86; 300)
Сахар, г	75	21 (14; 42)	28 (14; 42)	28 (7; 42)	11 (0; 28)
Кондитерские изделия, г	25	24 (10; 28)	21 (10; 34)	24 (14; 48)	17 (10; 48)
Хлеб, г	250	71 (36; 150)	71 (29; 143)	65 (36; 107)	50 (22; 100)

в городских условиях – во Владивостоке эти изделия чаще включались в суточный рацион (табл. 4, 5).

Неблагоприятной особенностью питания подростков обоого пола оказался выраженный дефицит молока и кефира, творога, масла животного. Их медианные значения в суточном рационе достигали только 31–73, 20–41 и 26–40% от рекомендуемых норм, соответственно. Причем у девушек во всех исследованных административных образованиях края дефицит этих продуктов был достоверно более выражен, чем во Владивостоке (табл. 4, 5). Точные значения критерия различия  $r_{\lambda}$  при этом составили: 0,022 – молоко (отдаленные сельские районы), 0,006 – молоко (близлежащие сельские районы), 0,006 – молоко (города), 0,041 – кефир (отдаленные сельские районы), 0,022 – кефир (города).

Недостаток картофеля и овощей также следует причислить к неблагоприятным особенностям питания подросткового населения в Приморье. По статистическим величинам этот недостаток был типичным для всей территории края, так как во всех интерквартильных интервалах потребления этих групп продуктов полностью отсутствовали значения, соответствующие медицинским нормам (табл. 4, 5).

Максимальный дефицит по медианам установлен для картофеля (86% – юноши, 89% – девушки). Суммарный объем суточного потребления овощей, квашеной капусты и салата из свежей капусты был очень мал – не выше 86 г для юношей и 129 г для девушек (при рекомендуемой норме 470 г/сутки). Менее выраженный дефицит отмечен для фруктов. Он чаще регистрировался среди девушек, и его величина по максимуму не превышала 60% от рекомендуемого уровня потребления. Питание подросткового населения края также характеризовалось недостатком сахара и хлеба на фоне достаточного поступления с рационом остальных групп пищевых продуктов (табл. 4, 5).

#### Обсуждение полученных данных

Материалы исследования, выполненного на популяционном уровне, свидетельствуют об отсутствии резких территориальных различий в фактическом питании подростков Приморского края, а выявленные различия в большинстве случаев не имеют статистической значимости. Наиболее четко это прослеживается на примере юношей. Однако влияние места проживания на качество пищевого рациона подростков полностью исключить нельзя, о чем свидетельствует достоверно более низкое потребление кальция девушками в отдаленных сельских районах и провинциальных городах по сравнению со столицей края – Владивостоком (табл. 3). Этот факт имеет точное объяснение – более низкое содержание кальция в рационе девушек в данных населенных пунктах формируется достоверно меньшим суточным потреблением молока и кефира (табл. 5). Именно эти продукты относятся к основным поставщикам кальция с продуктами питания [9].

Согласно полученным данным суточный рацион подростков Приморского края прежде всего следует охарактеризовать резким дефицитом кальция, витаминов С и А. Недостаточное потребление этих микронутриентов отмечается на всей территории нашей страны [8]. В рассматриваемом регионе уровень дефицита кальция в питании подростков является следствием крайне недостаточного потребления ими молока, кефира, творога и животного масла (табл. 4, 5). Такая ситуация типична не только для подростков-приморцев, но и для взрослого населения, что подтверждается ранее опубликованными результатами анализа бюджетных данных потребления продуктов питания [3]. В свою очередь на формирование дефицита витаминов С и А в питании подростков края указывает очень низкое присутствие в суточном рационе овощей, капусты и фруктов, а также животного масла, которые отличаются наибольшим содержанием этих пищевых веществ (рис.) [9].

Среди резко дефицитных нутриентов в рационе особо следует выделить кальций, так как недостаток его поступления в организм в данном регионе страны усугубляется свойствами питьевой воды. В Приморском крае вода в системах водоснабжения населения является мягкой маломинерализованной и в ней очень мало кальция [1]. При этом девушек в отдаленных сельских районах и провинциальных городах, где установлены достоверно минимальные уровни потребления кальция среди подростков, с учетом физиологических особенностей женского организма, следует считать группой повышенного риска по заболеваниям, связанным с недостатком этого биогенного элемента.

Другой особенностью рациона изучаемой группы населения является пониженное содержание углеводов. Этот факт в питании жителей Приморья выявлен впервые. Все предыдущие исследования указывали на

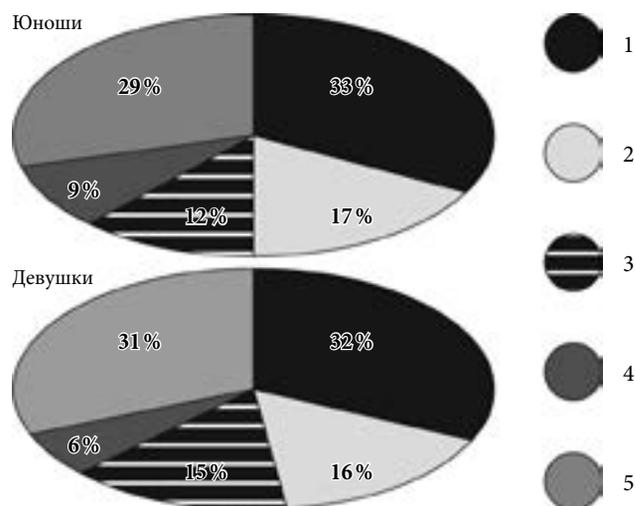


Рис. Структура потребления натрия с пищевыми продуктами подростками в близлежащих сельских районах Приморья:

1 – колбасные изделия; 2 – хлеб; 3 – каши из круп; 4 – сыр твердый; 5 – другие продукты.

избыток углеводов, особенно в питании детей 7–10 лет [3, 5]. Основной причиной этого можно назвать крайне низкий уровень потребления современными подростками картофеля, овощей и сахара, особенно в городах, и замещение их продуктами фаст-фуда. Фактические уровни потребления макаронных и кондитерских изделий, каш из крупы и хлеба не восполняют этот недостаток углеводов.

Выраженный избыток натрия также следует отнести к неблагоприятным особенностям пищевого рациона подросткового населения Приморья. Такое суточное потребление натрия, очевидно, определяется современным образом жизни. По результатам исследования причины избытка натрия наиболее наглядно демонстрирует структура его суточного потребления подростками в близлежащих сельских районах края (рис.). Установлено, что основными поставщиками натрия при этом являются колбасные изделия, хлеб, каши из крупы, несколько меньше – сыр. Они обеспечивают около 70 % суточного потребления натрия, что формируется, прежде всего, избытком в рационе колбасных изделий и каш из крупы, в несколько раз превышающим рекомендуемые нормы. Структура потребления натрия у юношей и девушек во всех территориальных блоках населенных мест края оказалась почти одинаковой.

Результаты исследования указывают на необходимость усиления санитарно-просветительной работы о здоровом питании среди подросткового населения Приморья.

#### Выводы

1. В Приморском крае пищевой рацион подросткового населения характеризуется пониженной энергетической ценностью, недостатком углеводов, выраженным дефицитом кальция, витаминов А и С на фоне избыточного потребления натрия, а также дисбалансом основных пищевых веществ.

2. Особенности пищевой и энергетической ценности суточного рациона подростков-приморцев формируются излишком колбасных изделий, макарон, каши из круп и дефицитом молока и молочных продуктов, овощей, картофеля и фруктов.

3. Фактическое питание подростков в Приморском крае не имеет резких территориальных различий за исключением кальция, потребление которого девушками в отдаленных сельских районах и провинциальных городах достоверно ниже, чем во Владивостоке, что является следствием более чем в два раза меньшего уровня потребления молока и кефира.

#### References

1. Kovalchuk V.K., Maslov D.V. Hygienic problems of the chemical composition of drinking water supply systems of Primorsky territory // Pacific Medical Journal. 2006. No. 3. P. 60–63.
2. Kovalchuk V.K., Ivanova I.L. The role of the environment in the non-communicable diseases contraction of the digestive system in the Primorsky territory. Vladivostok: Meditsina DV, 2013. 100 p.

3. Lapardin M.P., Kiku P.F., Bondarenko L.P., Ryakhina D.S. Public nutrition in Primorsky territory // Problems of Nutrition. 2006. Vol. 75, No. 2. P. 9–13.
4. Martinchik A.N. Concepts of the actual public nutrition // Nutrition and metabolism: collection of scientific articles. Issue 3. Minsk: Belorusskaya nauka, 2008. P. 190–199.
5. Nagirnaya L.N., Kovalchuk V.K., Saenko A.G. [et al.]. Hygienic assessment of the actual nutritional status of children in Primorsky territory // Public Health and Environment. 2007. No. 2. P. 35–37.
6. The rules relating to the activities of the network of educational institutions. M.: Minister of Education of the Russian Federation, 1993. 33 p.
7. The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the population in the Russian Federation: MR 2.3.1.2432–08. M.: Federal Center of Hygiene and Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 2008. 41 p.
8. Onischenko G.G., Suplotova L.A., Sharukho G.V. Prevention of micronutrient deficiency in the implementation of the Concept of healthy nutrition // Public Health and Environment. 2011. No. 3. P. 4–7.
9. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Table of chemical composition and caloric value of Russian food products: a guide. M.: DeLi Print, 2007. 276 p.
10. The chemical composition of food products: reference tables of the content of amino acids, fatty acids, vitamins, macro- and microelements, organic acids, and carbohydrates / edited by I.M. Skurikhin and M.N. Volgarev. M.: Agroprom-izdat, 1987. 360 p.

Поступила в редакцию 30.09.2016.

#### TERRITORIAL ANALYSIS OF THE ACTUAL NUTRITION OF ADOLESCENTS IN PRIMORSKY TERRITORY

V.K. Koval'chuk, O.Yu. Yamilova, A.G. Saenko, E.V. Semaniv, O.V. Perelomova

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Objective.** The research objective is a hygienic assessment of actual nutrition of adolescent population and territorial distribution of the values of its indicators in Primorsky Territory.

**Methods.** We studied 1555 adolescents aged 14–17 years (757 boys, 798 girls) in 24 administrative entities, covering all geographical zones of Primorsky territory. The average daily diet of adolescents studied simultaneously on February 17–19, 2015 by analyzing the frequency of food consumption. Caloric value of diet and levels of nutrient intake was calculated from the table of the chemical composition of domestic food.

**Results.** The daily ration of the teenage population in Primorsky Territory is characterized by lower to 15–23 % energy value, carbohydrate and calcium deficiency (34–56 %), vitamin A (27–56 %), vitamin C (55–65 %) or more, than 1.5-fold excess of sodium. We revealed an imbalance of protein, fats and carbohydrates in the diet: 1:0.9:2.3 – young men, 1:0.8:2 – the girls (at medical rate of 1:1:4). Features of the diet of adolescents characterized by excessive consumption of sausages, pasta, porridge from cereals, combined with a marked shortage of milk, dairy products, vegetables, potatoes and fruit.

**Conclusions.** There were no sharp regional differences in terms of actual nutrition of adolescent population of Primorsky territory. Only the intake of calcium by girls in remote rural areas and provincial cities was significantly lower (about 1.5 times) than in Vladivostok with the highest standard of living in the region. This difference in the calcium content in the diet of girls is the result of more than two-fold difference in the consumption of milk and dairy products.

**Keywords:** daily ration, nutrients, groups of food products, territorial distribution.

УДК 616-053.3-036.88:314.422.2(571.620)  
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.46-48

## Многолетнее исследование младенческой смертности на территории Хабаровского края

С.М. Колесникова, В.С. Ступак, В.Н. Плющенко

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9)

Представлена многолетняя динамика младенческой смертности на территории Хабаровского края. Проанализированы данные государственной статистической отчетности с 2000 по 2015 г., установлено достоверное снижение младенческой смертности и всех ее компонентов. В истории здравоохранения региона фиксируется минимум младенческой смертности: 6,38 умерших до 1 года на 1000 родившихся живыми. Рассчитан прогноз уровня показателя к 2020 г.

**Ключевые слова:** ранняя неонатальная смертность, неонатальная смертность, постнеонатальная смертность, здоровье матери и ребенка.

Уровень младенческой смертности – один из основных показателей здоровья и благополучия населения страны и важный фактор, определяющий приоритеты в области здравоохранения и распределения ассигнований на социальные нужды. Проводимые на протяжении десятилетий в Российской Федерации социально-экономические и медико-санитарные меры, направленные на охрану здоровья матери и ребенка, дали положительные результаты [1–3, 5, 7]. Считая достижение целей развития тысячелетия в России приоритетной задачей, Президент и правительство РФ делают все возможное для их скорейшей реализации.

Показатель и структура младенческой смертности являются не только общепризнанными критериями оценки эффективности репродуктивно-демографического развития, но и в большей степени используются как категории качества оказания медицинской помощи населению [5]. На снижение смертности детей первого года жизни направлены главные усилия системы здравоохранения страны. Указом Президента Российской Федерации «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 07.05.2012 г. № 598 уровень младенческой смертности включен в показатели оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов РФ. Поставлена задача ее понижения к 2018 г. до 7,5 на 1000 родившихся живыми, в первую очередь за счет снижения в регионах с высоким уровнем данного показателя.

В соответствии с концепцией демографической политики РФ на период до 2025 г., утвержденной Указом Президента РФ (от 09.10.2007 г., № 1351), важнейшими задачами демографической политики в стране является сокращение уровня младенческой смертности не менее чем в два раза, укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков. В связи с этим органам исполнительной власти рекомендовано выделять для целей охраны материнства и детства не менее 30 % консолидированного бюджета здравоохранения.

Выступая 19 января 2016 г. на X юбилейном конгрессе, посвященном репродуктивной медицине, за-

меститель министра здравоохранения России Татьяна Яковлева отметила, что охрана репродуктивного здоровья населения – это приоритетная задача государственной социальной политики, и результатом этой деятельности стало то, что в 2015 г. Российская Федерация выполнила 4-ю и 5-ю цели развития тысячелетия ООН, существенно снизив показатели материнской и детской смертности – в 4,5 и 3 раза, соответственно.

Региональная служба охраны здоровья матери и ребенка в последние десятилетия также достигла определенных результатов. Выстраивалась система поуровневого оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным, внедрены технологии маршрутизации пациентов, порядки и клинические протоколы в акушерско-гинекологической и неонатальной службах. Значительно вырос профессиональный уровень медицинских работников. Бесспорно, проделанная работа повлияла на снижение младенческой смертности на территории Хабаровского края, которая составила в 2015 г. 6,4 на 1000 родившихся живыми. Это исторический минимум, достигнутый в крае за все время исследований. По Российской Федерации данный показатель в прошедшем году равнялся 6,5 на 1000 родившихся живыми.

Вместе с тем идеальной модели службы охраны здоровья матери и ребенка не существует, да и существовать в действительности не может. Любую систему охраны здоровья необходимо рассматривать в непосредственной связи с особенностями социально-экономического развития региона [6].

Цель исследования – анализ динамики младенческой смертности, а также смертности в раннем неонатальном, неонатальном и постнеонатальном периодах жизни в Хабаровском крае.

### Материал и методы

Объектом исследования послужила когорта детей, родившихся живыми и умершими на первом году жизни на территории Хабаровского края в 2000–2015 гг. Выполнен сравнительный анализ данных государственной статистики с использованием базы Госкомстата

РФ, Хабаровскстата и отчетных статистических форм Госкомстата РФ: Ф-13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 28 недель)», Ф-32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», Ф-05 «Сведения о числе мертворожденных и умерших в возрасте 0–6 суток по полу и причинам смерти» [4].

Причины смерти анализировались по классам болезней в соответствии с Международной классификацией травм, болезней и причин смерти 9-го и 10-го пересмотров. Проведен анализ младенческой смертности в муниципальных образованиях края. Показатели младенческой смертности за исследуемый период рассчитаны по методике Бодио (ВОЗ) с определением средних ошибок, достоверности, доверительных интервалов, а при необходимости – параметрического критерия достоверности разности сравниваемых величин Стьюдента–Фишера.

#### Результаты исследования

С 1960 до 2015 г. выявлена положительная динамика младенческой смертности в Хабаровском крае – снижение в 4,9 раза. Тем не менее она оставалась выше среднего уровня умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми в 25 странах ЕЭС<sub>2013</sub> (4,0) и Японии<sub>2009–2013</sub> (2,8–2,2). До 2014 г. Хабаровский край входил в число 10 субъектов РФ с наиболее высоким уровнем младенческой смертности (табл. 1).

В течение 2000–2015 гг. младенческая смертность в Хабаровском крае статистически значимо снизилась – с 17,3 до 6,4 умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми, то есть в 2,7 раза (рис.) – и приблизилась к среднему показателю по Российской Федерации (6,1), став ниже, чем в целом по Дальневосточному федеральному округу (7,6). Среди девяти субъектов округа Хабаровский край оказался на 7-м месте: в 2015 г. максимальный показатель (22,3) отмечен в Чукотском автономном округе, минимальный (6,2) – в Сахалинской области. Расчет по формуле экспоненциальной зависимости прогноза уровня младенческой смертности в Хабаровском крае показал, что при сохранении тенденций в демографической ситуации 2000–2015 гг. к 2020 г. она составит 8,71 умерших

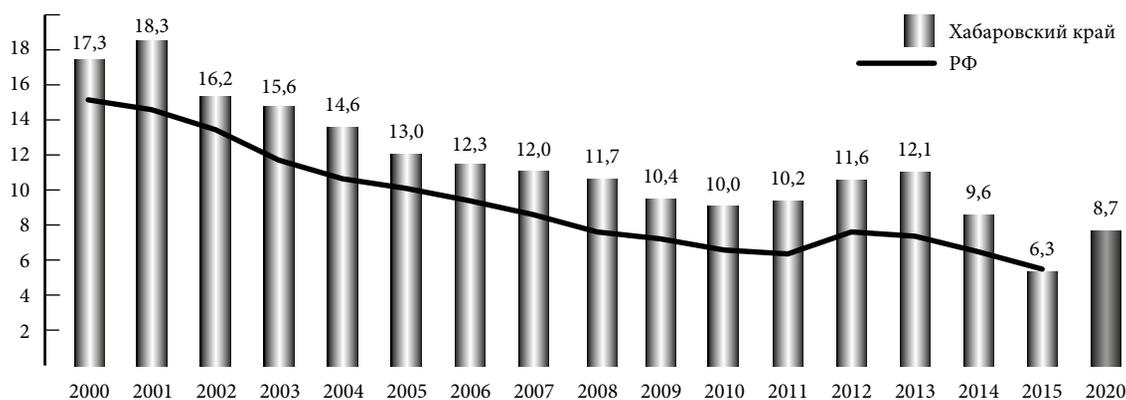


Рис. Динамика младенческой смертности на территории Хабаровского края в 2000–2015 гг.

Таблица 1

Регионы России с наиболее высокими и наиболее низкими коэффициентами смертности младенцев, умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми (2014)

Регионы с наиболее низкими показателями <sup>1</sup>	
Санкт-Петербург	4,3
Чувашская Республика	4,4
Кировская область	4,5
Тамбовская область	4,5
Ямало-Ненецкий нац. округ	4,5
Ханты-Мансийский нац. округ	4,5
Томская область	4,9
Республика Коми	5,2
Ярославская область	5,5
Воронежская область <sup>2</sup>	5,6
Регионы с наиболее высокими показателями <sup>1</sup>	
Чукотский авт. округ	22,3
Чеченская Республика	15,5
Еврейская авт. область	15,3
Республика Тыва	14,9
Республика Ингушетия	14,7
Республика Дагестан	12,2
Ставропольский край	10,5
Камчатский край	10,4
Респ. Северная Осетия	10,3
Хабаровский край <sup>3</sup>	10,5

<sup>1</sup> В среднем по РФ – 7,4.

<sup>2</sup> Такие же показатели в Краснодарском крае и Ненецком авт. округе.

<sup>3</sup> Такой же показатель в Республике Калмыкия.

в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми (со статистически достоверной колеблемостью под воздействием случайных причин в пределах 7,31–10,11).

Не меньший научный и практический интерес представляет динамика ранней неонатальной и неонатальной смертности, которые характеризуют уровень организации и эффективности оказания медицинской помощи новорожденным. С 2000 по 2015 г. ранняя неонатальная смертность (до 7 дней жизни) в Хабаровском крае снизилась в 4,4 раза. Неонатальная смертность (до 28 дней жизни) за тот же период снизилась в 1,86 раза, а постнеонатальная смертность (от 28 дней жизни до 1 года) – в 2,02 раза (табл. 2).

Таблица 2

Динамика младенческой смертности в Хабаровском крае в 2000–2015 гг. (умершие в каждом возрастном периоде на 1000 родившихся живыми)

Смертность	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.
Младенческая	17,30	10,50	10,50	6,38
Ранняя неонатальная	8,06	4,74	2,87	1,83
Неонатальная	4,76	3,57	2,87	2,56
Постнеонатальная	7,82	6,55	4,99	3,87

## Обсуждение полученных данных

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что, начиная с 2015 г., уровень младенческой смертности в Хабаровском крае будет низким (менее 10 на 1000 родившихся живыми, по оценочным критериям ВОЗ и ООН для экономически развитых стран [8]). Это соответствует региональным планам мероприятий «дорожной карты» повышения эффективности оказания качественной медицинской помощи женщинам и детям, утвержденным правительством Хабаровского края.

В сравнении с показателями по Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе за 2000–2015 гг. ранняя неонатальная смертность снизилась с 45,04 до 28,4 % от уровней младенческой смертности (РФ<sub>2015</sub> – 37,8 %; ДФО<sub>2015</sub> – 36,3 %); неонатальная смертность – соответственно, с 58,68 до 40,16 % от уровней младенческой смертности; (РФ<sub>2015</sub> – 60,6 %; ДФО<sub>2015</sub> – 60,0 %). Постнеонатальная смертность за этот же период составила 41,32–60,65 % от уровней младенческой смертности. Несмотря на высокий темп снижения постнеонатальной смертности (до 44,88 %) данный показатель остается высоким и управляемым. Так, в его структуре до 30 % причин отводится медико-социальным факторам, которые возможно ослабить.

Структура причин младенческой смертности за последние десять лет выглядит следующим образом: первое место занимали состояния, возникающие в перинатальном периоде, второе – врожденные аномалии и пороки развития (при этом в обеих группах зарегистрировано достоверное снижение младенческой смертности), третье – травмы и несчастные случаи.

Полученные данные свидетельствуют о том, что созданная система профилактики перинатальных потерь и перинатальной патологии эффективна, и выбранный вектор разработки и внедрения предложенной региональной модели профилактики перинатальной патологии и ее последствий, начиная с превентивного этапа, правилен. В этой связи сохранение и дальнейшее понижение показателя младенческой смертности должно быть ориентировано на сокращение репродуктивных потерь за счет состояний, возникающих в перинатальном периоде, дальнейшего уменьшения врожденных аномалий и пороков развития, снижения фетоинфантильных потерь и неонатальной и постнеонатальной смертности, а также ослабления медико-социальных факторов, влияющих на данный показатель [2, 5, 7].

## Заключение

Прогноз снижения младенческой смертности и ее компонентов в регионе можно оценить как обнадеживающие, при этом необходимо сохранить направление приоритетности службы охраны здоровья матери и ребенка и научный подход в вопросах дальнейшей оптимизации медицинской помощи женщинам и детям. Всегда нужно помнить, что репродуктивные потери представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции, поскольку умершие младенцы являются безвозвратной потерей человеческого капитала.

## References

1. Albitskiy V.Yu., Baybarina E.N., Sorokina Z.Kh., Terletskaya R.N. The mortality rate of infants with extremely low birth weight // Public Health and Health Care. 2010. No. 2. P. 16–21.
2. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. Infant mortality: lessons and perspective to reduce // Kazan Medical Journal. 2011. Vol. 92, No. 5. P. 690–694.
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Albitskiy V.Yu., Terletskaya R.N. Patterns and trends of the infant mortality in the Russian Federation // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2015. Vol. 23, No. 1. P. 35–41.
4. Medical and demographic rate of the Russian Federation – 2014: collection of statistical date of MOH RF. M.: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. 269 p.
5. Regional model of perinatal pathology prevention in a region of the Russian Federation with low population density / Stupak V.S., Starodubov V.S., Filkina O.M. Ivanovo: Ivanovo, 2012. 468 p.
6. Reproductive health of the Russian Far East population in the conditions of market reforms / Dyachenko V.G., Chizhova G.V., Rzyankina M.F. [et al.]. Khabarovsk: Publishing Center of Postgraduate Institute for Public Health Workers, 2014. 536 p.
7. Starodubov V.I., Sukhanova L.P. Reproductive problems of demographic development in Russia. M.: Manager of Health Care, 2012. 320 p.
8. Millennium development goals related to health: report of the WHO Secretariat EB 117/INF.DOC/2 12.12.2005. Copenhagen, 2005.

Поступила в редакцию 28.04.2016.

## LONG-TERM STUDY OF INFANT MORTALITY IN KHABAROVSK TERRITORY

S.M. Kolesnikova, V.S. Stupak, V.N. Plyuschenko  
Postgraduate Institute for Public Health Workers (9 Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680009 Russian Federation)

**Objective.** The research objective is to analyze the dynamics of infant mortality, and also the mortality in early neonatal, neonatal and postneonatal age in Khabarovsk Territory.

**Methods.** The object of the study was a cohort of children died in the first year of life in the Khabarovsk Territory during 2000–2015. The mortality rate was calculated with Bodio procedure.

**Results.** A positive dynamics of infant mortality was estimated – reduced by 4.9 times, but it was higher than the average in the 25 EU countries (2013) and Japan: 4 and 2.8 deaths under 1 year per 1000 live births. The formula of the exponential calculation showed that if the trends in the demographic situation remains the same in the region by 2020, the infant mortality rate would be 8.71 of deaths under 1 year per 1000 live births.

**Conclusions.** Trends and reduction of mortality and its components in the region can be considered as encouraging thus it is necessary to maintain the maternal and child protection service and to maintain the scientific approach to further improvement of medical care to women and children.

**Keywords:** early neonatal mortality, neonatal mortality, postneonatal mortality, maternal and child health.

УДК 616.12:613.9

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.49-52

## Заболееваемость болезнями системы кровообращения населения России и Дальневосточного федерального округа к 2016 году

С.А. Богачевская<sup>1</sup>, И.В. Пчелина<sup>1,2</sup>, А.Н. Богачевский<sup>1</sup>, В.Ю. Бондарь<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 2в), <sup>2</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Проведен анализ потребности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в России и ДВФО с учетом распространенности основных видов болезней системы кровообращения (2006–2013 гг.) и прогноза изменения инцидентности (2014–2016 гг.). Увеличение и развитие различных методов диагностики отражают прогнозируемый рост первичной заболеваемости практически во всех нозологических группах. Высокий темп прироста количества оперативных вмешательств на сердце и сосудах свидетельствует об увеличении доступности для населения России и Дальневосточного региона кардиохирургической помощи, но еще недостаточной для обеспечения ее потребности.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, нарушения ритма сердца и проводимости, высокотехнологичная медицинская помощь.

Опубликованные Минздравом сведения о состоянии здравоохранения в России в 2014 г. указывали на проблемы в реализации нацпроекта «Здоровье»: каждая третья больница и треть всех поликлиник страны находились в аварийном состоянии или нуждались в капитальном ремонте и реконструкции. Также оставалась проблема неоднородности регионов в плане финансирования и доступности медицинских услуг: разница по уровню подушевого финансирования между отдельными регионами достигала 6,5 раза. Почти 54 региона попали в группу с низким уровнем подушевого финансирования (менее 5000–7000 рублей в год) [1].

Тем не менее с 2012 г. продолжает осуществляться комплекс мер, направленных на совершенствование медицинской помощи населению на основе государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» по снижению смертности от болезней системы кровообращения (БСК) до 649,4 случая на 100 тыс. населения к 2018 г. [9]. К 2013 г. в стране сложилась следующая тенденция: на фоне повышения заболеваемости основными нозологическими формами из этой группы зарегистрировано снижение смертности населения России от БСК за 10 лет на 22%, а от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 13,5% [3–8].

При росте случаев с впервые установленным диагнозом врожденного порока сердца (ПС) среди детей до 17 лет за 10-летний период отмечено снижение показателя младенческой смертности от данной патологии на 39,4%, уменьшение частоты случаев детской инвалидности, обусловленной врожденными ПС, во всех возрастных группах: до 4 лет – на 15,2%, 5–9 лет – на 20,4%, 10–14 лет – на 12,1% (от 0 до 17 лет – на 10%) [4–8]. Данные о заболеваемости и смертности от БСК за предыдущие 10 лет указывали на эффективность мер по их лечению, в частности, строительства федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии.

Богачевская Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ФЦССХ; e-mail: bogachevskayasa@gmail.com

В настоящее время в стране остро стоит проблема оценки потребности в различных видах медицинской помощи при БСК (в т.ч. в высокотехнологичной медицинской помощи). Отсутствие данных о заболеваемости у взрослого населения по отдельным нозологиям из данной группы – неревматические приобретенные ПС, нарушения ритма сердца и проводимости (НРСиП) – не способствует решению этой проблемы [3].

Расчет заболеваемости БСК по отдельным нозологическим группам в последующие годы и сравнение ее с данными Минздрава РФ поможет определить корректность прогнозирования в дальнейшем и уточнить потребность в хирургическом лечении БСК.

Цель исследования – определить потребность в хирургическом лечении сердечно-сосудистых заболеваний и оценить потенциал его развития в отдельно взятом регионе на примере Дальневосточного федерального округа (ДВФО) и в целом по стране с учетом изменений заболеваемости (инцидентности) и распространенности отдельных видов БСК.

### Материал и методы

Определены возможности в оценке потребности в хирургическом лечении БСК на основании данных общей и первичной заболеваемости при отдельных нозологических формах по Российской Федерации и ДВФО за 2006–2013 гг., для чего рассчитан уровень заболеваемости и оперативной активности на 2014–2016 гг.: при ИБС, ПС и цереброваскулярных заболеваниях на краткосрочную перспективу (2014–2016 гг.) методом «наименьших квадратов».

### Результаты исследования

По данным Минздрава РФ, с 2006 по 2013 г. общая заболеваемость БСК среди взрослого населения увеличилась на 26,6% (с 21804,6 на 100 тыс.), первичная заболеваемость – на 37,5% (с 2514,6 на 100 тыс.). Среди

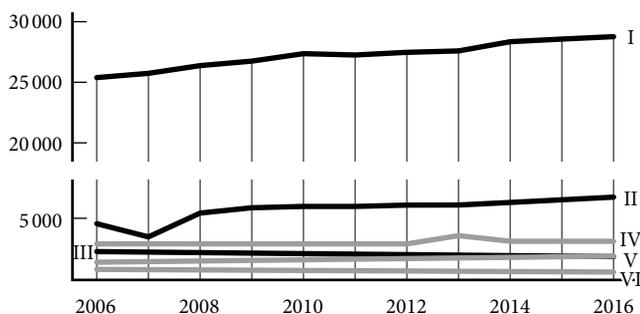


Рис. 1. Заболеваемость населения России БСК за 2006–2013 гг. и расчет до 2016 г. (на 100 тыс. населения соотв. возраста):

I – взрослые, общая; II – дети 15–17 лет, общая; III – дети до 14 лет, общая; IV – взрослые, первичная; V – дети 15–17 лет, первичная; VI – дети до 14 лет, первичная.

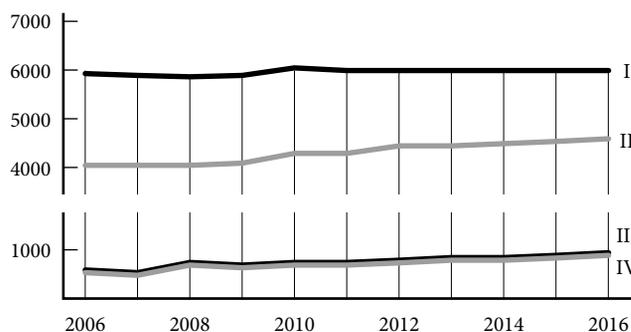


Рис. 2. Заболеваемость церебро-васкулярными заболеваниями в России и ДВФО за 2006–2013 гг. и расчет до 2016 г. (на 100 тыс. взрослого населения):

I – всего зарегистрировано случаев в РФ; II – всего зарегистрировано случаев в ДВФО; III – впервые выявлено случаев в РФ; IV – впервые выявлено случаев в ДВФО.

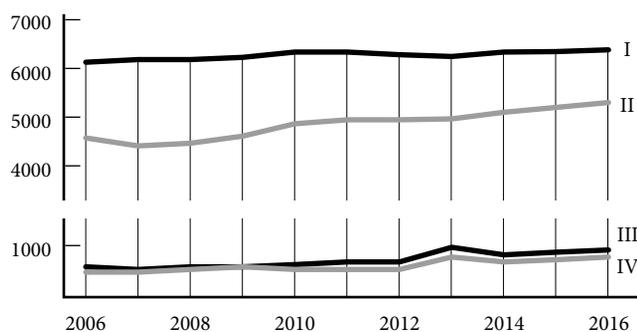


Рис. 3. Заболеваемость ИБС в России и ДВФО за 2006–2013 гг. и расчет до 2016 г. (на 100 тыс. взрослого населения)

I – всего зарегистрировано случаев в РФ; II – всего зарегистрировано случаев в ДВФО; III – впервые выявлено случаев в РФ; IV – впервые выявлено случаев в ДВФО.

детей 15–17 лет общая заболеваемость БСК возросла на 35,5 % (с 4060,4 на 100 тыс.), первичная – на 25,4 % (с 1409,1 на 100 тыс.), и лишь среди детей до 14 лет общая заболеваемость по указанным нозологиям снизилась на 7,4 % (с 2262,7 на 100 тыс.), а первичная – на 4,9 % (с 863,8 на 100 тыс.) [3–8].

Согласно расчетам (рис. 1) общая заболеваемость БСК среди взрослого населения России по сравнению с 2006 г. может увеличиться на 14,2 % и достичь 28818 на 100 тыс. взрослого населения, среди детей 15–17 лет – повыситься на 39,6 % (6422 на 100 тыс. подростков), а среди детей до 14 лет – снизиться на 13,3 % (2016 на 100 тыс. детей).

Расчетные значения первичной заболеваемости БСК к 2016 г. по сравнению с 2006 г. свидетельствуют об аналогичной тенденции: увеличение среди взрослого населения на 9,4 % (до 3323 на 100 тыс.) и среди подростков на 23 % (до 1928 на 100 тыс.) и снижение среди детей до 14 лет (до 799 на 100 тыс.).

Согласно расчетам (рис. 2) общая заболеваемость церебро-васкулярными заболеваниями в России в сравнении с 2006 г. практически не изменится (+0,64%), а рост первичной заболеваемости составит 150 % (931 на 100 тыс.). Динамика показателей по ДВФО свидетельствует о росте общей заболеваемости на 14,2 % (4635 на 100 тыс.) и первичной заболеваемости – более чем в 1,7 раза (865 на 100 тыс.).

Вероятное увеличение общей заболеваемости ИБС в России к 2016 г. в сравнении с 2006 г. составит 3,8 % (6390 на 100 тыс.), первичной заболеваемости – 60,4 % (908 на 100 тыс.), а в сравнении с «пиковым значением» 2013 г. произойдет снижение показателя на 5,7 %. По Дальневосточному федеральному округу отмечен рост общей заболеваемости ИБС за аналогичный период на 16,6 % (5291 на 100 тыс.), первичной заболеваемости – на 58 %: 720 на 100 тыс. населения (рис. 3).

К 2013 г. в РФ продолжился рост распространенности пороков развития, среди которых в 2012 г. врожденные ПС составили 41,5 %, а в 2013 г. – 42,1 % [4]. Общая заболеваемость этой группой нозологий к 2016 г. увеличилась в 1,6 раза среди детского населения до 14 лет (1602 на 100 тыс.) и в 1,5 раза среди подростков 15–17 лет (1064 на 100 тыс.). Среди взрослого населения динамика общей заболеваемости врожденными ПС оказалась минимальной. Наибольший интерес представляет расчет первичной заболеваемости детского населения. В среднем по стране рост случаев врожденных ПС с впервые установленным диагнозом среди детского населения до 14 лет в сравнении с 2006 г. составит 1,7 раза (441 на 100 тыс.), по ДВФО – 1,8 раза (482 на 100 тыс.). Среди подростков отмечена волнообразная динамика показателя, требующая уточнения по регионам (рис. 4).

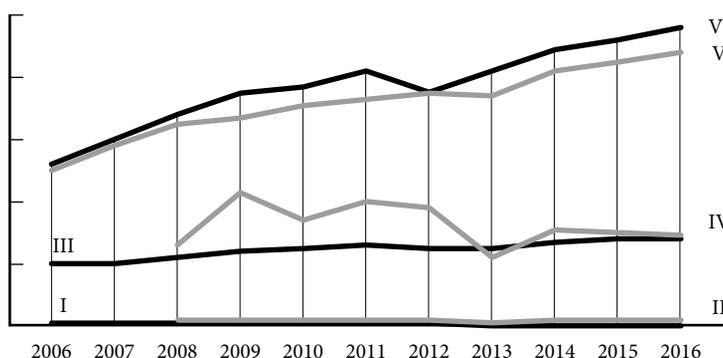


Рис. 4. Первичная заболеваемость врожденными ПС в России и ДВФО за 2006–2013 гг. и расчет до 2016 г. (на 100 тыс. населения соотв. возраста):

I – взрослые РФ; II – взрослые ДВФО; III – дети 15–17 лет РФ; IV – дети 15–17 лет ДВФО; V – дети до 14 лет РФ; VI – дети до 14 лет ДВФО.

Таблица 1

Первичная и общая заболеваемость ревматическими ПС за 2004–2009 г. с расчетом до 2014 г. (на 100 тыс. населения)

Заболеваемость	Возраст	Фактические показатели						Расчетные данные					
		2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	
Первичная	РФ	Взрослые	7,7	7,8	8,7	8,7	8,3	7,4	8	8	8	8	8
		15–17 лет	5,8	4,6	4,3	4,9	4,8	4,7	4	4	4	4	4
		До 14 лет	2,0	2,5	2,6	2,6	2,0	1,9	2	2	2	2	2
	ДВФО	Взрослые	8,4	8,7	6,6	8,3	8,1	8,4	8	8	8	8	8
		15–17 лет	8,7	6,8	2,2	4,8	5,4	6,6	5	4	4	4	3
		До 14 лет	3,3	2,7	3,3	2,0	1,6	1,9	1	1	1	0	0
Общая	РФ	Взрослые	185,2	181,2	174,8	165,9	160,8	150,9	146	132	129	121	114
		15–17 лет	29,3	26,8	25,9	25,7	27,8	29,8	28	28	28	28	28
		До 14 лет	11,4	11,6	12,6	12,5	11,1	10,9	11	11	11	11	11
	ДВФО	Взрослые	140,1	137,4	135,3	126,5	121,0	122,8	116	108	106	101	97
		15–17 лет	29,1	31,8	20,6	21,1	23,5	27,1	22	20	20	18	17
		До 14 лет	11,3	9,9	9,6	10,6	9,2	8,9	9	8	8	8	7

Таблица 2

Хирургическое лечение БСК в 2006–2013 гг. и прогноз до 2016 г. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Вмешательство*	Фактические показатели								Расчетные данные			Темп прироста, %
	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	
Хирургия ВПС	7,42	8,06	8,61	9,24	9,7	10,3	10,31	10,17	11	12	12	62,2
КШ	13,39	16,26	18,99	22,16	24,08	27,38	29,44	29,91	34	36	39	191,0
ТЛАП	18,43	24,10	31,12	38,09	45,62	56,04	69,03	83,52	87	96	105	470,7
Хирургия ППС	6,84	7,87	8,50	9,18	9,33	10,16	10,23	10,84	12	12	13	91,2
Хирургия НРСИП	17,91	21,78	25,82	27,69	30,29	34,11	37,33	41,03	44	47	50	179,3
Хирургия артерий	–	25,79	27,22	32,69	37,87	40,74	43,61	47,20	51	55	59	128,8

\* ВПС – врожденные ПС, КШ – коронарное шунтирование, ТЛАП – транслюминальная ангиопластика, ППС – приобретенные ПС.

Данные о заболеваемости ревматическими ПС на территории РФ и ДВФО доступны лишь до 2009 г. и свидетельствуют о снижении частоты случаев данной патологии в основных возрастных группах. Расчетное прогнозирование здесь показало, что к 2014 г. следует ожидать стабильного снижения (на 31 %) и удержания первичной заболеваемости с приобретенными ПС среди подростков. Среди взрослых данный показатель имеет незначительные колебания в сторону увеличения (на 3,9%), а среди детей до 14 лет останется практически на прежнем уровне. Динамика первичной заболеваемости подростков в ДВФО отражает соответствующую динамику по стране, но имеет значимое снижение к 2014 г. (на 65,5%), а в группе до 14 лет составит менее 1 случая на 100 тыс. Снижение показателя (на 4,8%) отмечается также среди взрослого населения (табл. 1).

Наиболее благоприятной выглядит ситуация по общей заболеваемости приобретенными ПС среди взрослых (–38,4% к 2014 г.), а среди детей всех возрастных групп она не имеет существенной динамики. По расчетам до 2014 г., отмечается снижение общей заболеваемости в ДВФО во всех возрастных группах более чем на треть: среди взрослых – на 30,8%, детей до 14 лет – на 38,1%, детей 15–17 лет – на 41,6% (табл. 1).

Учет заболеваемости населения НРСИП в России до настоящего времени не осуществляется. Объемы и структура оперативных вмешательств в регионах

указывают на прогрессивный рост госпитализированной заболеваемости в разделе интервенционной аритмологии.

К 2013 г. обеспеченность в РФ операциями при НРСИП составила около 500 на миллион населения, в том числе по коррекции тахикардий достигла минимального уровня потребности (152,3/млн). Количество имплантаций электрокардиостимуляторов не дошло до целевого значения (300/млн) и составило 271/млн населения. Подобная же ситуация сложилась с кардиовертерами-дефибрилляторами – 13/млн населения (целевое значение – 40/млн). При сохранении заданного темпа роста количества операций при НРСИП достижение показателя, рекомендуемого российскими экспертами, возможно к 2016 г. (табл. 2). Среднеевропейский показатель при лечении тахикардий здесь – более 350, в США – 750 операций и имплантаций на миллион населения в год [2, 4, 11, 12].

Расчетные данные свидетельствуют об увеличении количества хирургических вмешательств при БСК с 2006 по 2016 г.: при врожденных ПС – на 88,4%, при приобретенных ПС – в 1,9 раза, при НРСИП – в 2,8 раза, при операциях на артериальном русле – в 2,3 раза, при ИБС методом коронарного шунтирования – в 2,9 раза и с применением транслюминальной ангиопластики – в 5,7 раза (табл. 2). Следует отметить, что расчетный уровень оперативных вмешательств (коронарного

шунтирования) в России оказался ниже, чем в странах Западной Европы в 1,5–2,6 раза (600–1000/млн населения), и в 3–5 раз ниже, чем в развитых странах Америки (1200–2000/млн населения) [10].

Согласно нашим данным до 2016 г. ежегодный прирост числа коронарных шунтирований в стране будет замедляться: в 2014 г. – на 13 %, в 2015 г. – на 6 %, в 2016 г. – на 5 %, при том, что число этих вмешательств в семи наиболее развитых странах Европы и США ежегодно увеличивается на 12–15 % [10]. Данная тенденция связана с изменением подходов к лечению ИБС от классической хирургии в сторону рентгенохирургических методов. Высокий темп прироста к 2016 г. продемонстрирует транслюминальная ангиопластика при ИБС (рост практически в 6 раз), что подтверждает активное развитие эндоваскулярной хирургии в стране, как и во всем мире. Рост количества имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов в России с 2006 по 2013 гг. уже достиг 900 %: 2006 г. – 1,3, 2011 г. – 9, 2013 г. – 13 на миллион населения [2].

#### Обсуждение полученных данных

Постарение и внешние факторы риска, а также активная диспансеризация населения, а также развитие различных методов диагностики отражают прогнозируемый рост лишь первичной заболеваемости церебро-васкулярными болезнями и ИБС при схожем росте первичной и общей заболеваемости среди всех БСК на 32 % к 2016 г.

В России сохраняется тенденция к увеличению общей и первичной заболеваемости БСК, что требует использования ресурсоемких технологий и определяет увеличение потребности в данном виде лечения. Высокий темп прироста хирургической активности в России и ДВФО за 10 лет с учетом прогноза заболеваемости БСК характеризует улучшение доступности кардиохирургической (высокотехнологичной) медицинской помощи, все еще остающейся недостаточной, исходя из имеющихся потребностей.

Анализ числа оперативных вмешательств за последние 10 лет свидетельствует о росте их количества к 2016 г. более чем в 2,8 раза при НРСИП и почти в 1,9 раза – при приобретенных ПС. Полученные расчетные показатели заболеваемости различными БСК и сравнительный перекрестный анализ имеющихся в отчетах Минздрава РФ данных помогут установить возможность использования прогнозирования методом «наименьших квадратов» в оценке потребности в высокотехнологичной медицинской помощи при БСК в стране.

#### References

1. Atlas "Health of Russia" showed: national project "Health" failed // Medkarta. URL: <http://medkarta.com/?cat=new&id=2571&s=0> (date of access: 09.27.2015).
2. Bartova Yu.V. Clinical and organizational aspects of cardiac arrhythmias in-hospital care: thesis, PhD. Smolensk, 2009. 157 p.
3. Bogachevskaya S.A., Bondar V.Yu., Kapitonenko N.A., Bogachevskiy A.N. Epidemiology of cardiovascular diseases, requir-

ing the use of high-tech medical aid in the Russian Federation over the past 10 years: the statistical 'gaps' // Far Eastern Medical Journal. 2015. No. 3. P. 112–116.

4. Bokernya L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery - 2013. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M.: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Press, 2014. 220 p.
5. Morbidity of Russian population in 2004–2005: statistical data. URL: <http://www.mednet.ru> (date of access: 02.20.2015).
6. Morbidity of Russian population in 2006: statistical data, part 2. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2008/0321/biblio04.php> (date of access: 02.20.2015).
7. Morbidity of Russian population in 2007–2013: statistical data. URL: <http://www.mednet.ru> (date of access: 02.20.2015).
8. Health of Russia: atlas / edited by Bokeriya L.A.. M.: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Press RAMS, 2008. 376 p.
9. On the improvement of the state healthcare policy. Decree of the President of Russia from 05.07.2012. No. 598. URL: <http://www.rg.ru/2012/05/09/zdorovje-dok.html> (date of access: 09.27.2015).
10. Staroverov I.N., Zotov A.S. Surgical treatment of coronary heart disease. URL: <http://www.yrhr.yar.ru/gazeta/g13/03.htm> (date of access: 09.20.2015).
11. Stupakov I.N., Kozyrev O.A., Bazaev V.A. Organization of surveys of pre-conscription age at cardiac arrhythmias // Bulletin of Bakoulev CCVS. 2000. No. 5. 22 p.
12. Shutov A.M., Serov V.A., Shevchenko S.V. Atrial fibrillation in patients with chronic heart failure associated with reduced renal function // Russian Heart Failure Journal. 2008. No. 9 (2). P. 56–59.

Поступила в редакцию 24.11.2015.

#### MORBIDITY OF THE CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN RUSSIA AND THE FAR EAST REGION TO 2016

S.A. Bogachevskaya<sup>1</sup>, I.V. Pchelina<sup>1,2</sup>, A.N. Bogachevskiy<sup>1</sup>, V.Yu. Bondar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Centre of Cardiovascular Surgery (2v Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680009 Russian Federation), <sup>2</sup> Far Eastern State Medical University (35 Muravyeva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

**Objective.** High medical and social significance of the diseases causes of the circulatory system is a reason to study their prevalence and planning the need for surgical treatments.

**Methods.** The analysis of the need for surgical treatment of cardiovascular diseases in Russia and the Far East Federal District (FEFD) was carried out, taking into account the prevalence of the main types of diseases of the circulatory system and the forecast changes in the incidence.

**Results.** In comparison with 2006, the total incidence of circulatory system diseases among the adult population in Russia will increase by 14.2 % by 2016; among children aged 15–17 – 39.6 %, and among children under the age of 14 - will decrease by 13.4 %. In terms of basic nosology in the country and in the FEFD and growth of the primary disease in cerebrovascular diseases will be 1.6 and 1.7 times, respectively. Taking into account the rate of increase number of surgical interventions in diseases of the circulatory system the amount of growth is projected for 2016 operations for congenital heart diseases by 1.6 times, with acquired heart diseases – in 1.9 times, in coronary heart disease – by 2.9 and 5.7 times (coronary artery bypass surgery and transluminal angioplasty), during operations on the arterial bed – in 2,3 times. The minimum level of security operations at disturbances of heart rhythm and conduction in the country will be provided already in 2016.

**Conclusions.** The data shows an increase in accessibility for the population of Russia and the FEFD cardiac care, but still insufficient for its needs.

**Keywords:** cardiac ischemia, heart defects, cardiac arrhythmias, high-tech medical care.

УДК 616.12-008.331-053.8-06:613.84

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.53-57

# Артериальная ригидность и цереброваскулярный кровоток у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни: влияние курения табака

И.Г. Винокурова<sup>1</sup>, И.М. Давидович<sup>2</sup>, О.М. Процык<sup>1</sup><sup>1</sup> Консультативно-диагностический центр «Вивея» (680000, Хабаровск, ул. Запарина, 83),<sup>2</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Обследованы 202 пациента молодого возраста с гипертонической болезнью I–II стадии и артериальной гипертензией 1–2-й степени (из которых 77 курили) и 100 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением (из которых 37 курили). Проведено комплексное исследование состояния ригидности магистральных артерий и цереброваскулярного кровотока ультразвуковым методом. Курение табака и артериальная гипертензия оказывали отрицательное воздействие на показатели артериальной ригидности и параметры цереброваскулярного кровотока. При этом на скоростные параметры кровотока негативное влияние в большей степени оказывало курение, а на показатели артериальной жесткости магистральных артерий и растяжимость внутренних яремных вен – повышенное артериальное давление.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, артериальный приток, венозный отток.

На сегодняшний день убедительно установлено, что артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и курение табака являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. Именно длительный, в течение сорока лет, и эффективный контроль за перечисленными факторами риска в финской популяции позволило снизить смертность от ишемической болезни сердца у мужчин на 82 и у женщин – на 84% [8]. Среди глобальных причин, обуславливающих смертность во всем мире, курение занимает 2-е место [11]. Вклад курения в скорректированный по возрасту относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения составляет около 14%, уступая по этому показателю АГ [12]. Показано, что влияние курения на смертность подобно эффекту добавления примерно 10 лет возраста: 55-летний курящий мужчина имеет 10-летний риск смерти от всех причин аналогичный риску смерти 65-летнего мужчины, который никогда не курил [14]. Поскольку разнообразные негативные эффекты курения реализуются в том числе и путем отрицательного воздействия на сосудистую стенку [9, 13], особый интерес представляет изучение влияния курения табака на состояние структуры и функции сосудов у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни.

Цель работы состояла в оценке влияния курения табака на некоторые параметры артериальной ригидности и показатели цереброваскулярного кровотока (артериального притока и венозного оттока) у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни.

Давидович Илья Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ДВГМУ; e-mail: ilyadavid@rambler.ru

## Материал и методы

Наблюдали 202 пациента (134 мужчины и 68 женщин, средний возраст  $34,3 \pm 5,3$  года) с АГ 1–2-й степени согласно классификации, рекомендованной Европейским обществом кардиологов. 1-я степень АГ была у 135 и 2-я степень – у 67 человек. ГБ I стадии диагностирована у 158, II стадии – у 44 пациентов. Критерии включения: возраст не больше 44 лет, наличие АГ 1–2-й степени, впервые выявленной и/или без постоянной гипотензивной терапии, согласие пациента на проведение исследования. Критерии исключения: возраст больше 44 лет, хроническая сопутствующая патология (атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей, патология головного мозга, требующая постоянного лечения, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, злокачественные нарушения ритма сердца, сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем), симптоматический характер АГ, отказ пациента от начала или продолжения исследования. Курящими считали мужчин и женщин при стаже курения не менее года и числа выкуриваемых сигарет в день не менее 5 штук с расчетом индекса курящего человека. Из пациентов с АГ курили 77 (38,1%), из них 74 мужчины и 17 женщин, индекс курящего человека –  $8,9 \pm 3,4$  пачка/лет; не курили – 125 (61,9%), из них 74 мужчины и 51 женщина.

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ДВГМУ в соответствии с положением Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и на основании ст. 43 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Обязательным условием было личное информированное согласие больного. Пациенты отбирались при постановке на диспансерный учет во время обращения в консультативно-диагностический центр «Вивея». В контрольную

группу вошли 100 практических здоровых лиц (45 мужчин и 55 женщин) с нормальным артериальным давлением (АД), средний возраст  $32,4 \pm 4,8$  года. Из них курили 37 (37%) человек, 22 мужчины и 15 женщин, индекс курящего человека –  $8,2 \pm 4,6$  пачка/лет, не курили – 63 (63%) человека, 27 мужчин и 36 женщин.

Оценку сосудистой жесткости артерий мышечно-эластического типа проводили методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1000 (Furuda Denshi, Япония). Определяли скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI) [10] и индекс аугментации (Augmentation Index – AIX). Измеряли толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии по стандартной методике в В-режиме по задней стенке проксимальнее бифуркации на 1 см. Исследование цереброваскулярного кровотока проводили на аппарате Logiq 9 (GE Healthcare, USA). Для общей сонной артерии измеряли диаметр и площадь сечения, для внутренней сонной артерии – диаметр сосуда с обеих сторон. Для всех артерий определяли пиковую систолическую скорость кровотока, конечную диастолическую и усредненную скорости кровотока и индекс периферического сопротивления. Для средней мозговой артерии, кроме этого, учитывали пульсационный

индекс [5]. Для внутренних яремных вен измеряли площадь поперечного сечения в области нижней лужки и делали пробу Вальсальвы с изменением их площади после ее проведения и долю прироста площади по отношению к исходной величине. Оценивали систолическую и усредненную скорости кровотока и наличие асимметрии скорости кровотока между внутренними яремными венами [7].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов статистических программ Statistica 6.0. Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей представлено в виде средних величин и стандартных ошибок. При нормальном распределении различия количественных показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента. Определение связи между изучаемыми величинами выполняли методом корреляционного анализа по Спирмену.

#### Результаты исследования

У всех пациентов с АГ были увеличены диаметр и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (табл. 1). У курящих с АГ также наблюдалось достоверное одностороннее увеличение площади этого

Таблица 1

Размеры и показатели кровотока в сонных и средних мозговых артериях у пациентов с АГ

Сосуд <sup>1</sup>	Показатель <sup>2</sup>	Пациенты с АГ (n=119)		Контроль (n=31)	
		курящие (n=30)	некурящие (n=89)	курящие (n=10)	некурящие (n=21)
Правая ОСА	Диаметр, см	$0,72 \pm 0,01^3$	$0,71 \pm 0,01^3$	$0,67 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,01$
	Площадь, кв. см	$0,45 \pm 0,01^3$	$0,43 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,02$
	Vps, м/с	$1,15 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,03^3$	$1,20 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,05$
	Ved, м/с	$0,29 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,01^3$	$0,3 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$
	Ri	$0,74 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,01$
Левая ОСА	Диаметр, см	$0,70 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,02$
	Площадь, кв. см	$0,41 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$
	Vps, м/с	$1,25 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,03^3$	$1,34 \pm 0,08$	$1,37 \pm 0,05$
	Ved, м/с	$0,31 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01^3$	$0,31 \pm 0,02^4$	$0,39 \pm 0,02$
	Ri	$0,75 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$	$0,74 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,01$
Правая ВСА	Диаметр, см	$0,53 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,02$
	Vps, м/с	$0,82 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,02^3$	$0,89 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,03$
	Ved, м/с	$0,32 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03$
	Ri	$0,60 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$
Левая ВСА	Диаметр, см	$0,52 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,01$	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,03$
	Vps, м/с	$0,85 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,02^3$	$0,9 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,04$
	Ved, м/с	$0,35 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,02$
	Ri	$0,59 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,02$
Правая СМА	Vps, м/с	$83,60 \pm 1,73^4$	$78,20 \pm 0,94^3$	$87,10 \pm 2,65$	$85,80 \pm 1,68$
	Ved, м/с	$42,00 \pm 1,44^4$	$35,10 \pm 0,66^3$	$44,40 \pm 2,63$	$39,70 \pm 1,70$
	V mean, м/с	$57,90 \pm 1,94^4$	$53,60 \pm 0,99^3$	$62,00 \pm 2,78$	$61,80 \pm 1,92$
	Pi	$0,76 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,03$
Левая СМА	Vps, м/с	$84,80 \pm 1,44^4$	$76,30 \pm 0,78^3$	$89,60 \pm 2,37^4$	$81,10 \pm 1,14$
	Ved, м/с	$39,50 \pm 1,55$	$37,80 \pm 0,81$	$43,40 \pm 2,66$	$38,70 \pm 1,66$
	V mean, м/с	$56,90 \pm 1,32^3$	$54,10 \pm 0,72^3$	$62,10 \pm 1,56$	$59,80 \pm 1,16$
	Pi	$0,74 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$

<sup>1</sup> ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия.

<sup>2</sup> Vps – систолическая скорость кровотока, Ved – диастолическая скорость кровотока, Vmean – усредненная скорость кровотока, Ri – индекс периферического сопротивления, Pi – пульсационный индекс.

<sup>3</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>4</sup> Разница с некурящими в группе статистически значима.

Таблица 2

Показатели артериальной жесткости у пациентов с АГ

Показатель <sup>1</sup>	Пациенты с АГ (n=83)		Контроль (n=69)	
	курящие (n=47)	некурящие (n=36)	курящие (n=27)	некурящие (n=42)
КИМ справа, мм	0,59±0,02 <sup>2</sup>	0,56±0,02 <sup>2</sup>	0,48±0,01	0,47±0,01
КИМ слева, мм	0,59±0,02 <sup>2</sup>	0,57±0,01 <sup>2</sup>	0,48±0,02	0,47±0,01
СРПВ, м/с	9,4±0,8	7,9±0,6 <sup>3</sup>	11,0±2,1	7,6±0,6
САVI справа	6,8±0,3	6,2±0,1 <sup>3</sup>	6,3±0,2	5,9±0,1 <sup>3</sup>
САVI слева	6,8±0,2	6,3±0,1 <sup>3</sup>	6,3±0,15	5,9±0,1 <sup>3</sup>
AIX	-25,7±1,8	-43,4±1,7 <sup>3</sup>	-29,8±3,8	-35,2±2,9 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> КИМ – комплекс интима–медиа, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

<sup>2</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с курящими в пределах группы.

Размеры и показатели кровотока во внутренних яремных венах у пациентов с АГ

Вена	Показатель <sup>1</sup>	Пациенты с АГ (n=119)		Контроль (n=31)	
		курящие (n=30)	некурящие (n=89)	курящие (n=10)	некурящие (n=21)
Правая	Площадь, кв. см	1,11±0,09	1,29±0,06	0,99±0,13	1,28±0,09
	Площадь при ПВ, кв. см	1,67±0,22	1,98±0,08	1,90±0,18	2,29±0,24
	Прирост площади, %	50,5±6,52	53,5±5,22	91,9±7,4	78,9±8,2
	Vps, м/с	61,4±1,55	64,3±0,75	65,4±2,72	66,6±1,88
	Vmean, м/с	39,3±1,66 <sup>3</sup>	34,3±0,94	36,2±2,97	33,9±2,45
Левая	Площадь, кв. см	1,01±0,53	1,14±0,06	0,9±0,16	1,01±0,08
	Площадь при ПВ, кв. см	1,46±0,14	1,78±0,12	1,59±0,14	1,88±0,19
	Прирост площади, %	44,6±6,1 <sup>2</sup>	54,1±4,9 <sup>2</sup>	76,7±6,8	79,3±7,3
	Vps, м/с	54,30±2,68	54,90±0,78 <sup>2</sup>	51,10±2,93 <sup>3</sup>	63,60±1,66
	Vmean, м/с	34,20±2,76	29,30±1,30	35,00±4,84	31,10±3,95
Асимметрия ЛСК, %		45,6±2,6 <sup>2</sup>	37,3±1,2	31,8±3,9	34,9±2,8

<sup>1</sup> ПВ – проба Вальсальвы, Vps – систолическая скорость кровотока, Vmean – усредненная скорость кровотока, ЛСК – линейная скорость кровотока.

<sup>2</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с некурящими в группе статистически значима.

сосуда по отношению к контролю. При этом каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны была значимо выше у курящих людей молодого возраста как с АГ, так и с нормальным АД. В месте с тем САVI оказался значимо больше среди курящих с АГ, как по отношению к некурящим с АГ, так и к лицам с нормальным АД. Это же касалось и AIX, изменения которого имели аналогичную направленность (табл. 2).

Достоверное уменьшение систолической и диастолической скоростей кровотока в общей сонной артерии с обеих сторон происходило только среди некурящих пациентов с АГ, в группе курящих с АГ имела место лишь тенденция к снижению данных параметров. Аналогичная ситуация в отношении систолической скорости кровотока наблюдалась и во внутренней сонной артерии. В средней мозговой артерии достоверное снижение всех скоростных показателей зарегистрировано только среди некурящих

пациентов с АГ, как по отношению к контролю, так и к курящим с АГ (табл. 1). У курящих и некурящих пациентов с АГ происходило достоверное снижение процента прироста площади внутренних яремных вен при проведении пробы Вальсальвы по отношению к контролю в соответствующей группе и достоверно больший процент асимметрии линейной скорости кровотока у курящих пациентов с АГ по сравнению с группой курящих с нормальным АД (табл. 3).

## Обсуждение полученных данных

Среди модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности курение, наряду с повышенным АД и нарушением липидного

обмена, входит в тройку лидеров [11]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, курят около 40 % мужчин и 20 % женщин [6]. Многочисленными исследованиями доказано негативное влияние курения на сосудистую стенку путем различных патогенетических механизмов – от воздействия провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса до формирования эндотелиальной дисфункции [9, 13].

Проведенное нами исследование имело ряд отличительных особенностей. Во-первых, в него были включены только лица молодого возраста с небольшим стажем курения, о чем свидетельствуют показатели индекса курящего человека в каждой группе. Во-вторых, все пациенты имели АГ 1-й или 2-й степени и короткий анамнез заболевания. В-третьих, мы впервые, кроме оценки влияния курения табака на состояние жесткости периферических сосудов, определяли его воздействие и на показатели цереброваскулярного кровотока (артериального притока и венозного оттока), при этом сравнение проводили не только между курящими и некурящими с АГ, а и с аналогичными группами с нормальным АД. Полученные в ходе исследования результаты показали, что несмотря на указанные особенности обследованной группы пациентов с АГ, повышенное АД и курение у них уже приводило пусть к неглубоким, но достоверным структурным изменениям со стороны общих сонных артерий: увеличение толщины комплекса интима–медиа, их диаметра и площади. Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке растяжимости внутренних яремных вен. Мы полагаем, что приоритетное значение в этом процессе

отводилось повышенному АД, поскольку увеличение указанных параметров общей сонной артерии и снижение растяжимости внутренних яремных вен было отмечено как среди курящих, так и среди некурящих.

Ранее нами было показано, что у пациентов молодого возраста с АГ ауторегуляция артериального мозгового кровотока была сохранена. Это положение основывалось на том, что у них с ростом АД происходило снижение скоростных параметров кровотока в системе сонных и мозговых артерий [1]. Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что курение табака отрицательно влияет на ауторегуляцию артериального кровотока, поскольку у курящих не происходило достоверных изменений со стороны скоростных показателей во внутренней сонной и средней мозговой артериях. Достоверное уменьшение скоростей кровотока в исследуемых сосудистых бассейнах было отмечено только в группе некурящих с АГ. Возможно, это было обусловлено тем, что курение через различные механизмы, в том числе и повышенную активность симпатической нервной системы, могло реализовывать свое отрицательное влияние на церебральный артериальный кровоток. Известно, что никотин, содержащийся в табаке, действует на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, усиливая их активность, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, АД, минутного и ударного объемов, скорости сокращения миокарда и сердечного индекса [15]. Гиперактивация симпатической нервной системы могла быть также одной из причин и большой скорости распространения пульсовой волны, изменений САВИ и АИХ. Подтверждением этому служила оценка вариабельности ритма сердца, которая показала, что у курящих людей молодого возраста с АГ, в отличие от некурящих, регистрировалась гиперсимпатикотония, на что указывали статистически значимо более короткие квадраты разницы между смежными RR-интервалами, высокие индексы напряжения и индексы вегетативной регуляции по сравнению с некурящими, а также корреляционная связь между показателями вариабельности ритма сердца и САВИ [2], который в настоящее время рассматривается в качестве наиболее чувствительного маркера оценки воздействия курения на сосуды [10]. Полагают, что отрицательное влияние курения на сосудистую ригидность осуществляется как липидными механизмами за счет увеличения концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов и аутоантител к липопротеинам низкой плотности, так и вследствие субклинического воспаления – роста уровня в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), фибриногена и высокочувствительного С-реактивного белка. Кроме того, у курящих наблюдается значимый полиморфизм генов, влияющих на оксидативный стресс в сосудистой стенке, метаболизм сосудистого матрикса и воспалительный процесс в сосудах, что в совокупности способствует формированию атеросклероза и повышению сосудистой жесткости [9, 10, 13].

Самый высокий АИХ в группе курящих с АГ свидетельствовал о повышении у них тонуса периферических артериол, что согласуется со снижением у курящих лиц молодого возраста артериоло-венолярного соотношения, определяемого при оценке состояния микроциркуляторного русла [3]. Показано, что компоненты табачного дыма, в первую очередь никотин и монооксид углерода, воздействуя на поверхность эндотелиальных клеток, приводят к снижению синтеза простаглицина, уменьшая пристеночный кровоток и стимулируя пролиферацию эндотелия и интимы [13].

Полученные данные свидетельствуют о том, что курение, независимо от уровня АД у пациентов молодого возраста с АГ, оказывало неблагоприятное воздействие на параметры жесткости сосудистой стенки магистральных артерий. Подобное сочетанное влияние повышенного АД и курения способствовало тому, что среди курящих мужчин молодого возраста с АГ, в отличие от некурящих с нормальным АД, был достоверно больше относительный риск наличия сосудистой патологии (ишемической болезни сердца – в 1,7 раза и атеросклероза периферических артерий – в 1,3 раза) [4].

#### Заключение

Курение табака и артериальная гипертензия оказывают отрицательное воздействие на показатели артериальной ригидности и параметры цереброваскулярного кровотока у людей молодого возраста с гипертонической болезнью I–II стадий. При этом на скоростные параметры кровотока в системе сонных и мозговых артерий негативное влияние в большей степени оказывало курение, а на показатели артериальной жесткости магистральных артерий и растяжимость внутренних яремных вен – повышенное артериальное давление.

#### References

1. Davidovich I.M., Protsyk O.M. Status of the cerebrovascular blood flow in hypertensive patients of the young age // *Terapevt*. 2014. No. 4. P. 43–53.
2. Davidovich I.M., Vinokurova I.G. Influence of main factors of cardiovascular risk in the structure and function of the vascular wall in hypertensive patients of the young age // *Far Eastern Medical Journal*. 2013. No. 4. P. 6–10.
3. Davidovich I.M., Zharskiy S.L. Effect of tobacco smoking on microcirculation in the vessels of the bulbar conjunctiva in healthy young men // *Kardiologiya*. 1982. Vol. 22, No. 8. P. 115.
4. Davidovich I.M., Afonaskov O.V. Smoking and hypertension in young men – army officers // *Health Care of the Russian Federation*. 2012. No. 4. P. 47–50.
5. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ultrasonic Angiology*. M.: Realnoe vremya, 2003. 322 p.
6. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. [et al.]. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population during 2011–2013. Results of the study of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases of the Russian Federation // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014. No. 13 (6). P. 4–11.
7. Shumilina M.V., Gorbunova E.V. Complete ultrasound diagnosis of venous outflow disorders // *Clinical Physiology of Circulation*. 2009. No.3. P. 21–29.

8. Jousilahti P., Laatikainen T., Peltonen M. [et al.]. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study // *BMJ*. 2016. DOI: 10.1136/bmj.i721.
9. Hamer M., Stamatakis E., Kivimaki M. [et al.]. Objectively measured second-hand smoke exposure and risk of cardiovascular disease. What is the mediating role of inflammatory and haemostatic factors // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56, No. 1. P. 18–23.
10. Hata K., Nakagawa T., Mizuno M. [et al.]. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study // *Tobacco Induced Diseases*. 2012. No. 10. P. 11–16.
11. Lopes A.D., Mathers C.D., Ezzati M. [et al.]. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1747–1757.
12. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. [et al.]. Heart disease and stroke statistics – 2016. Update a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. e38–e360.
13. Prasad D.S., Zubair Kabir, Dash A.K., Das B.C. Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco // *Indian J. of Med. Sciences*. 2009. Vol. 63. No. 11. P. 520–533.
14. Strandberg A.Y. The effect of smoking in midlife on health-related quality of life in old age (a 26-year prospective study) // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168, No. 18. P. 1968–1974.
15. Wolk R., Shamsuzzaman Abu S.M., Svatikova A. [et al.]. Hemodynamic and autonomic effects of smokeless tobacco in healthy young men // *Amer. Coll. Cardiol. Fond.* 2005. Vol. 45. P. 910–914.

Поступила в редакцию 18.04.2016.

#### ARTERIAL STIFFNESS AND CEREBROVASCULAR BLOOD FLOW IN PEOPLE OF YOUNG AGE IN THE EARLY STAGES OF HYPERTENSION: THE IMPACT OF TOBACCO SMOKING

I.G. Vinokurova, I.M. Davidovich, O.M. Protsyk  
Advisory and Diagnostic Centre 'Viveya' (83 Zapadnaya St. Khabarovsk 680000 Russian Federation), Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

**Objective.** We assessed the impact of tobacco smoking on some parameters of arterial stiffness and indicators of cerebrovascular blood flow in young people in the early stages of hypertension.

**Methods.** We observed 202 young patients with hypertension stage I–II hypertension and grade 1–2 (of which 77 smokers) and 100 healthy individuals with normal blood pressure (of which 37 were smoking). A comprehensive study of the state of stiffness of the great arteries and cerebrovascular blood flow by ultrasonic method was conducted.

**Results.** Tobacco smoking and hypertension had a negative impact on the indicators of arterial stiffness, as evidenced by the significantly higher value of pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index and no reduction in speed parameters of blood flow in the internal carotid and middle cerebral artery. Smokers and non-smokers with hypertension were decreased the growth of the internal jugular vein area during the Valsalva maneuver.

**Conclusions.** Tobacco smoking and hypertension have a negative impact on the performance parameters of arterial stiffness and cerebral blood flow in young patients with hypertension of the I–II stage. At the same time the speed of blood flow parameters are largely affected by smoking, and indicators of arterial stiffness of the great arteries and internal jugular veins stretch – high blood pressure.

**Keywords:** arterial hypertension, arterial tension, arterial inflow, venous outflow.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 53–57.

УДК 616.523:616.98:579.882.11-078

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.4.57–60

## Новые диагностические и прогностические маркеры при герпетической и хламидийно-герпетической инфекции

Н.С. Чепурнова<sup>1,2</sup>, Е.В. Маркелова<sup>2</sup>, М.С. Тулупова<sup>3</sup>, Л.Г. Волчкович<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), <sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>3</sup> Российский университет дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Проанализированы показатели локального и системного цитокинового статуса у 80 мужчин с хроническим вирусным и вирусно-бактериальным уретритами. При хроническом вирусном уретрите диагностически значимым оказалось повышение уровня фактора некроза опухоли-α в сыворотке венозной крови, а также выраженное снижение индекса «интерферон-γ : интерлейкин-10» как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости. При вирусно-бактериальном уретрите диагностическое значение имело повышение уровня фактора некроза опухоли-α в эякуляте.

**Ключевые слова:** хронический уретрит, фактор некроза опухоли, интерферон-γ, интерлейкин-10.

При инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса 2-го типа, происходят выраженные нарушения интерферонового и цитокинового статусов больных. Бессимптомное персистирование *Chlamydia trachomatis*, может приводить к «запуску» иммунного ответа организма с реакцией замедленной гиперчувствительности, что является одним из ведущих факторов в генезе мужского

бесплодия. В ассоциации с хламидиями вирус простого герпеса 2-го типа играет важную роль в развитии неопластических процессов в предстательной железе [10].

Данные, полученные на экспериментальных животных свидетельствуют о том, что сперматозоиды могут быть носителями генов вирусов и бактерий. Они являются естественными векторами для переноса чужеродной ДНК в яйцеклетку. Такие половые клетки могут быть дополнительными источниками инфекций органов малого таза половых партнеров [1].

Чепурнова Наталья Сергеевна – врач отделения восстановительного лечения ККЦСВМП, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ; e-mail: dr.cns@yandex.ru

Многочисленные исследования инфекционных поражений мочеполовой сферы посвящены, как правило, разновидностям моноинфекций, или в литературе освещены иммунологические особенности и варианты лечения лишь нескольких сочетаний урогенитальных инфекций. В то же время микст-уретритам, особенно хламидийно-герпетической этиологии, посвящено крайне мало работ.

Цель исследования – на основании анализа локального и системного цитокинового статуса выявить дополнительные дифференциально-диагностические маркеры уретритов у мужчин.

#### Материал и методы

Согласно общепринятым стандартам проведено обследование на инфекции, передающиеся половым путем, 80 мужчин, страдавших хроническими уретритами (средний возраст – 33,0±4,2 года): 1-я группа – 40 человек с хроническим герпетическим уретритом; 2-я группа – 40 человек с вирусно-бактериальным уретритом (генитальный герпес в сочетании с хламидиозом – герпетически-хламидийный уретрит).

Группу сравнения (контрольную) сформировали 20 практически здоровых мужчин-добровольцев, средний возраст – 32,5±1,1 года.

В сыворотке венозной крови и эякуляте исследовали уровни факторов некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF) α и β, интерферона-γ (interferon γ – IFNγ) и интерлейкина-10 (interleukin 10 – IL10). Определение содержания цитокинов проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количественные расчеты выполняли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Исследование эякулята проводили согласно протоколу ВОЗ (5-е изд., 2010). Обработку материала осуществляли методом вариационной статистики с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. При нормальном распределении случайные величины указывались в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ). Количественные признаки, не имевшие нормального распределения (непараметрические критерии), представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q25–Q75).

#### Результаты исследования

В сыворотке венозной крови мужчин, страдавших уретритами, констатировано достоверное повышение уровней TNFα и IL10. Высокое содержание TNFα,

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке венозной крови мужчин с уретритами

Цитокин	Уровни цитокинов, пг/мл					
	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75
TNFα	10,90 <sup>1</sup>	7,40–22,50	10,40 <sup>1</sup>	6,90–25,40	2,40	1,80–3,70
TNFβ	3,95	3,21–5,44	4,19	3,49–6,01	4,07	3,37–5,47
IFNγ	9,13	5,61–11,36	9,62	6,72–14,20	9,34	5,95–13,87
IL10	22,76 <sup>1</sup>	11,31–54,02	24,12 <sup>1</sup>	15,88–32,62	11,48	9,22–12,62

Здесь и в табл. 2–4:

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Уровень цитокинов в эякуляте мужчин с уретритами

Цитокин	Уровни цитокинов, пг/мл					
	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75
TNFα	4,31 <sup>2</sup>	3,01–4,55	6,92 <sup>1</sup>	4,34–9,47	2,22	1,53–3,71
TNFβ	10,01 <sup>1</sup>	7,08–14,96	7,39 <sup>1</sup>	5,83–8,99	5,35	4,21–6,51
IFNγ	15,21	13,15–16,09	14,96	14,44–17,08	18,69	16,31–21,71
IL10	19,51 <sup>1</sup>	10,22–116,11	17,13 <sup>1</sup>	16,33–118,65	10,10	8,90–11,30

Таблица 3

Соотношения IFNγ/IL10 в сыворотке венозной крови и эякуляте мужчин с уретритами

Субстрат	IFNγ/IL10, M±σ		
	1-я группа	2-я группа	Контроль
Сыворотка	0,30±0,05 <sup>1</sup>	0,28±0,08 <sup>1</sup>	0,92±0,07
Эякулят	0,23±0,03 <sup>1,2</sup>	0,34±0,02 <sup>1</sup>	1,88±0,06

необходимого для запуска апоптогенного сигнала, косвенно свидетельствовало об активации апоптоза. Уровни TNFβ и IFNγ не выходили за пределы референсных значений (табл. 1).

В эякуляте мужчин, страдавших уретритами, концентрация TNFβ превышала показатели контроля, что указывало на активное проникновение вируса герпеса в сперматозоиды. Содержание IL10 в 1-й группе пациентов также превышало референсные величины, что, по нашему мнению, свидетельствовало о компенсаторной реализации противовоспалительных механизмов при моноинфекции. В то же время уровень TNFα в эякуляте был значительно выше у мужчин с бактериально-вирусным уретритом, чем в 1-й группе и группе контроля. Концентрация IFNγ статистически значимо не отличалась как от контрольных значений, так и между исследуемыми группами (табл. 2). Давно известно, что TNFα подавляет хламидийную инфекцию и играет важную роль в ранней элиминации хламидий, несвязанной с IFNγ [3, 4, 10]. В связи с этим его гиперпродукцию при вирусно-бактериальных уретритах можно рассматривать как механизм компенсации, не исключая высокую апоптотическую активность, поддерживающую хроническое воспаление.

Показатели спермограмм мужчин с уретритами ( $M \pm \sigma$ )

Показатель		1-я группа	2-я группа	Контроль	
Наименование	Норма				
Объем	$\geq 1,5$ мл	$3,0 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	
Время разжижения	15–60 мин.	$10,6 \pm 1,6^1$	$13,7 \pm 1,5$	$25,0 \pm 4,5$	
pH	7,2–7,8	$7,6 \pm 0,1$	$7,7 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1$	
Сперматозоиды	Концентрация	$\geq 15$ млн/мл	$126,6 \pm 13,1$	$97,9 \pm 11,7$	$97,6 \pm 21,4$
	Общее кол-во	$\geq 39$ млн	$102,6 \pm 12,5^1$	$113,4 \pm 16,5^1$	$277,2 \pm 53,7$
	Общая подвижность	$\geq 40\%$	$60,6 \pm 3,4^1$	$65,6 \pm 2,5^1$	$84,8 \pm 5,8$
	Прогрессивно подвижные	$\geq 32\%$	$41,6 \pm 2,6^1$	$43,0 \pm 2,9^1$	$75,4 \pm 5,4$
	Непрогрессивно подвижные	0%	$26,3 \pm 3,3^1$	$29,3 \pm 3,0^1$	$9,4 \pm 2,1$
	Неподвижные	0%	$38,1 \pm 2,6^1$	$33,8 \pm 2,2^1$	$15,2 \pm 1,7$
	Жизнеспособность	$\geq 58\%$	$76,5 \pm 5,6$	$84,4 \pm 1,6$	$81,8 \pm 6,1$
	Нормальные формы	$\geq 4\%$	$2,5 \pm 0,3^1$	$2,0 \pm 0,2^1$	$75,8 \pm 1,6$
	Аномалия головки	0%	$95,2 \pm 0,9^1$	$97,7 \pm 0,2^1$	$16,4 \pm 2,5$
	Аномалии шейки	0%	$28,0 \pm 2,6^{1,2}$	$20,6 \pm 1,0^1$	$5,4 \pm 1,4$
Аномалии жгутика	0%	$5,1 \pm 0,6^{1,2}$	$7,6 \pm 0,7^1$	$4,2 \pm 0,6$	
Плазма	Лимонная к-та	$\geq 20$ ммоль/л	$16,3 \pm 3,0^1$	$14,1 \pm 1,2^1$	$24,6 \pm 1,0$
	Цинк	$\geq 2,4$ мкг/дл	$4,3 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,8$
	Фруктоза	$\geq 13$ ммоль/л	$38,9 \pm 7,2$	$54,3 \pm 13,7$	$46,3 \pm 2,1$

Соотношение  $IFN\gamma/IL10$ , отражающее интенсивность клеточного иммунного ответа, в сыворотке крови обеих групп мужчин, страдавших уретритами, статистически не различалось, однако относительно группы контроля было достоверно снижено. В эякуляте лиц со смешанным уретритом индекс  $IFN\gamma/IL10$  был достоверно выше, чем в 1-й группе (табл. 3).

При изучении количественных и качественных показателей спермограмм мужчин с хроническими уретритами было установлено статистически значимое снижение общей подвижности сперматозоидов, а также количества сперматозоидов с прогрессивным движением. Число неподвижных форм и форм с непрогрессивным движением значительно превышало референсные значения. В обеих группах наблюдения были обнаружены аномалии головки и шейки половых клеток, однако во 2-й группе преобладали сперматозоиды с аномалиями жгутиков. Необходимо отметить, что в обеих группах, особенно у лиц со смешанными уретритами, зарегистрировано значительное снижение уровня лимонной кислоты в семенной плазме, что могло свидетельствовать об угнетении функции предстательной железы (табл. 4).

#### Обсуждение полученных данных

В сыворотке венозной крови лиц с хроническими уретритами констатировано достоверное повышение уровня как провоспалительного цитокина  $TNF\alpha$ , так и противовоспалительного цитокина  $IL10$ . Высокое содержание  $TNF\alpha$ , необходимого для запуска апоптогенного сигнала, косвенно свидетельствует об активации апоптоза. Уровень  $TNF\beta$  в сыворотке крови пациентов обеих групп не выходил за пределы референсных

Таблица 4

значений.  $TNF\beta$ , не только связывается с рецепторами  $TNF$ , но также служит медиатором проникновения вируса герпеса [9, 12]. 14-й член надсемейства рецепторов  $TNF$  (tumor necrosis factor receptor superfamily member 14) совместно со своими лигандами-гомологами,  $TNF$ , лимфотоксинами  $\alpha$  и  $\beta$ , иммуноглобулинами и рецепторами лимфоцитов формирует сложную мультисигнальную систему регуляции воспаления и гомеостаза иммунной системы [7, 11]. В эякуляте лиц с хроническими уретритами значения  $TNF\beta$  превышали таковые контрольной группы, что указывает на активное проникновение вируса герпеса в сперматозоиды. В то же время концентрация  $TNF\alpha$  в эякуляте была значительно выше лишь в группе мужчин с бактериально-

но-вирусным уретритом. Давно известно, что  $TNF\alpha$  подавляет хламидийную инфекцию и играет важную роль в ранней элиминации хламидий, не опосредованной  $IFN\gamma$  [2, 8]. В связи с этим гиперпродукцию  $TNF\alpha$  во 2-й группе можно рассматривать как механизм компенсации, но не исключая и того, что высокая апоптотическая активность способствует поддержанию хронического воспаления и нарушению фертильности.

По мнению С.А. Спиридоновой и др. [6], частота рецидивов заболевания связана со степенью снижения синтеза лимфоцитами  $IFN\gamma$  и цитотоксичности натуральных киллеров. Наши результаты подтверждают точку зрения коллег: как в сыворотке венозной крови, так и в эякуляте у представителей обеих групп уровень  $IFN\gamma$  не выходил за пределы референсных значений, что, по нашему мнению, свидетельствовало об относительной недостаточности его продукции. Считается, что на исход хламидийной инфекции, заканчивающейся полным выздоровлением или развитием осложнений, влияет баланс между уровнем продукции  $IFN\gamma$  и  $IL10$ . При длительно протекающей инфекции значительно увеличивается секреция  $IL10$ . Он ингибирует в фагоцитах и антиген-представляющих клетках транскрипцию и продукцию цитокинов, отвечающих за воспалительный ответ ( $TNF$ ,  $IL12$  и др.) [5]. Пониженная экспрессия  $IL10$  приводит к изменению баланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типов в сторону первых и, соответственно, к более выраженному Т-клеточному ответу. Таким образом, исследователи затрудняются однозначно ответить, какому клеточному ответу при урогенитальном хламидиозе принадлежит главенствующая роль. При инфекциях, передающихся половым путем, преимущественно наблюдают трансформацию Т-хелперного ответа в сторону клеток 2-го типа, ответственных за

формирование гуморальной антиген-специфической реакции, сопровождающейся повышенной продукцией противовоспалительных медиаторов и снижением способности макрофагов к продукции интерферона [5]. Нами зафиксировано выраженное снижение индекса  $IFN\gamma/IL10$  при хронических уретритах как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости, что свидетельствует о дизрегуляции иммунного ответа на локальном и системном уровнях.

При ультраструктурном исследовании сперматозоидов хламидии и капсиды вируса герпеса были обнаружены в ядрах сперматозоидов, в перинуклеарном пространстве и в районе пор ядерной оболочки. В эякулятах преобладали сперматозоиды с микроголовками и цитоплазматической каплей. Эти клетки не могут принимать участие в оплодотворении, т.к. сперматозоиды с микроголовками – половые клетки с редуцированным геномом, а с цитоплазматической каплей – незрелые формы [5]. Так, А. Kate et al. [8] сообщали, что воспалительные процессы урогенитального тракта сопровождаются прикреплением хламидий к сперматозоидам в 33–45 % случаев.

Таким образом, при хроническом вирусном уретрите диагностически значимым является повышение уровня  $TNF\alpha$  в сыворотке венозной крови, а также выраженное снижение индекса  $IFN\gamma/IL10$  как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости. При смешанном уретрите вирусно-бактериальной этиологии диагностически значимым оказалось повышение уровня  $TNF\alpha$  в эякуляте, который был значительно выше в сравнении с группой мужчин с герпетическим уретритом и с группой контроля. Повышение уровня  $TNF\alpha$  выше 21 пг/мл в сыворотке венозной крови и выше 12,4 пг/мл в эякуляте может служить дополнительным критерием диагностики хронического уретрита вирусно-бактериальной природы.

#### Заключение

У мужчин с вирусными и вирусно-бактериальными уретритами выявлены нарушения в регуляции цитокиновой сети с высоким содержанием  $TNF\alpha$  и  $IL10$  на системном уровне. На локальном уровне констатируется повышение концентраций  $TNF\beta$  и  $IL10$ , а содержание  $TNF\alpha$  было достоверно выше только у лиц с вирусно-бактериальным уретритом, что можно использовать для дифференциальной диагностики хронического уретрита герпетически-хламидийной природы.

#### References

- Kusch A.A., Naumenko V.A. Herpesvirus and male infertility: is there any connection? // *Problems of Virology*. 2013. No. 3. P.4–9.
- Mavrov G.I., Chinov G.P. The role of cytokines in the pathogenesis of clamidiosis // *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2004. No.1. P. 53–59.
- Persistent viral infections: etiology and immune pathogenesis / Markelova E.V., Sklyar L.F., Prosekova E.V. [et al.]. Vladivostok: Meditsina DV, 2016. 160 p.
- Petrova L.I., Yutskovskiy A.D. Medical and social research of young people of working age suffering from sexually transmitted infections in the Republic of Sakha (Yakutia) // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 2. P. 74–76.
- Rakhmatulina M.R., Popov D.V., Nechaeva I.A. [et al.]. Analysis of risk factors and modern clinical and laboratory features of uncomplicated and complicated forms of urogenital chlamydial infection in men // *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2012. No. 4. P. 55–63.
- Spiridonova S.A., Tolmacheva L.M., Lukinykh S.M. Chronic recurrent herpetic stomatitis as a disease of the immune system // *Modern Technologies in Medicine*. 2012. No. 3. P. 121–125.
- Yarilin A.A. Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
- Kate A., Eileen A. The role of the immune response in *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract: a double-edged sword // *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 534–555.
- Roach D.R., H., Saunders B. [et al.]. Secreted lymphotoxin- $\alpha$  is essential for the control of an intracellular bacterial infection // *Journal of Experimental Medicine*. 2001. Vol. 193, No. 2. P. 239–246.
- Shin H., Iwasaki A. Generating protective immunity against genital herpes // NIH-PA // *Author Manuscript*. 2013. Vol. 34, No. 10. P. 487–494.
- Soroosh P., Doherty T., So T. Herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) regulates the persistence of T helper memory cell populations // *J. Exp. Med*. 2011. Vol. 208, No. 4. P. 797–809.
- Veiga-Parga T., F., Mulik S. [et al.]. Controlling herpetic stromal keratitis by modulating lymphotoxin- $\alpha$ -mediated inflammatory pathways // *Microbes and Infection*. 2013. Vol. 15, No. 10–11. P. 677–687.

Поступила в редакцию 24.06.2016.

#### NEW DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS WITH HERPES AND CHLAMYDIA, HERPES INFECTION

N.S. Chepurnova<sup>1,2</sup>, E.V. Markelova<sup>2</sup>, M.S. Tulupova<sup>3</sup>, L.G. Volchkovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Oborevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation), <sup>2</sup> Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia (6 Mikluho-Maklaya St. Moscow 117198 Russian Federation)

**Objective.** The purpose of the study was identification of additional differential diagnostic markers of urethritis in men by analyzing local and systemic status.

**Methods.** We analyzed the indicators of local and systemic cytokine status in men with chronic urethritis (40 men with chronic viral urethritis and 40 men with viral and bacterial urethritis). The comparison group (control group) consisted of 20 healthy male volunteers. Cytokines were determined by ELISA, semen analysis indicators according to WHO protocol (5<sup>th</sup> ed., 2010).

**Results.** In chronic viral urethritis diagnostically significant is the improvement of  $TNF\alpha$  in the venous blood serum, as well as a marked reduction of index  $IFN\gamma/IL10$  in the venous blood serum and seminal fluid, suggesting a dysregulation of the immune response at a local and systemic level in such patients. With mixed urethritis of viral-bacterial etiology diagnostically significant was the authentic increase in  $TNF\alpha$  levels in the ejaculate that was significantly higher compared to the group of men with herpetic urethritis and control group, combined with strong content of the same cytokine in the venous blood serum, which indicates a high apoptotic activity precisely in this investigated group and helps to maintain chronic inflammation and impaired fertility.

**Conclusions.** The increase in  $TNF\alpha$  levels higher than 21 pg/ml in the venous blood serum and 12.4 pg/ml in the ejaculate is an additional criterion for the diagnosis of chronic viral-bacterial urethritis.  $TNF\beta$  levels in the ejaculate exceeded the values of both control group and group with viral urethritis, indicating that the negative impact of herpes infection on the clinical course of urethritis of mixed etiology and affects adversely on the reproductive health of men.

**Keywords:** chronic urethritis, tumor necrosis factor, interferon  $\gamma$ , interleukin 10.

УДК 616.13-005.6-085.225

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.61-65

## Особенности респираторного взрыва и метаболизма нейтрофилов крови у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

И.Ю. Гринштейн<sup>1</sup>, А.А. Савченко<sup>2</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>1</sup>, И.И. Гвоздев<sup>2</sup>, М.М. Петрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а), <sup>2</sup> НИИ медицинских проблем Севера (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3з)

Обследованы 53 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС). Резистентность/чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) изучали *in vitro*, инкубируя тромбоциты с аденозиндифосфатом и АСК. Состояние респираторного взрыва нейтрофилов изучали методом хемилюминесценции, а активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ – биолюминесцентным методом. У резистентных к АСК больных оказалась пониженной скорость синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода и уменьшен индекс люминол-зависимой активации нейтрофилов. У них повышалась интенсивность субстратной стимуляции гликолиза и окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

**Ключевые слова:** атеротромбоз, нейтрофильные гранулоциты, активные формы кислорода, дегидрогеназы.

Неспецифическое воспаление при атеросклерозе – одна из причин диссекции покрышки атеромы, атеротромбоза коронарных артерий и острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. Нейтрофильные гранулоциты, являясь ключевыми клетками воспаления, представляют собой высокореперативное звено в иммунной системе. Они первыми мобилизуются в очаг некроза при инфаркте миокарда и служат основным источником свободных радикалов, вызывающим окислительный стресс [7]. Имеются доказательства непосредственного участия нейтрофилов в повреждении миокарда при острой ишемии [9]. От их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [4, 13]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих воспаление.

Функциональная активность нейтрофилов во многом зависит от интенсивности респираторного взрыва и состояния внутриклеточных метаболических процессов [4, 8, 14]. В частности, активно обсуждается значение синтеза ряда активных форм кислорода в системе внешнего киллинга. Однако особенности функционально-метаболических процессов в нейтрофилах при развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ОКС до сих пор остаются неизученными.

Целью исследования стал анализ особенностей респираторного взрыва и активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат-зависимых (НАДФ-зависимых) дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС.

Гринштейн Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: grinst@yandex.ru

### Материал и методы

В исследование включены 53 пациента (25 мужчин и 28 женщин) в первые 24 часа от развития ОКС. Критериями включения в исследование стали возраст от 35 до 75 лет, неприем до госпитализации антиагрегантов и антикоагулянтов, информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем – острого инфаркта миокарда с элевацией или депрессией сегмента ST и положительным тестом на тропонин T устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [11]. Критерии исключения: сахарный диабет и другая тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении, отсутствие информированного согласия. Во всех случаях была проведена реперфузионная терапия в виде чрескожного коронарного вмешательства или тромболитизиса. В дальнейшем пациенты получали терапию антиагрегантами препаратами (АСК, клопидогрел), β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами. Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по полу (27 мужчин и 23 женщины) и возрасту.

Все пациенты до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и, соответственно, разделены на группы чувствительных и резистентных к АСК: 34 и 19 человек, соответственно. Оценка резистентности/чувствительности осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата и 3,36 мМ АСК и определения уровня агрегации тромбоцитов после каждого инкубирования. Сущность определения заключалась в том, что у больных до начала терапии АСК исследовали аденониндифосфат-индуцированную и АСК-зависимую

агрегации тромбоцитов и по их разнице определяли величину коэффициента ингибирования агрегации: коэффициент менее 0,24 свидетельствует о резистентности, а равный 0,24 или больший – о чувствительности к АСК [3].

Нейтрофилы выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина:  $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$  – для отделения лимфоцитов,  $\rho=1,119 \text{ г/см}^3$  – для выделения нейтрофилов. Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа [6]. В качестве индикаторов хемилюминесценции использовали люминол и люцигенин. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе CL3606 (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум, максимальное значение интенсивности, площадь под кривой хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной к площади спонтанной хемилюминесценции и определяли их соотношение – индекс активации.

Активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах исследовали с помощью биолюминесцентного метода [5]. Метаболизм клеток оценивали по активности следующих ферментов: глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, малик-фермента, а также НАД- и НАДН-зависимых лактатдегидрогеназ, НАД- и НАДН-зависимых малатдегидрогеназ, НАДФ- и НАДФН-зависимых глутаматдегидрогеназ, НАД- и НАДН-зависимых глутаматдегидрогеназ, НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ и глутатионредуктазы. Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на  $10^4$  клеток, где  $1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$  [1]. Исследование проводили на ферментативном препарате НАДФ – FMNоксидоредуктаза-люциферазы из *Photobacterium leiognathi* (получен в НИИ биофизики, Красноярск).

Все исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками от 2013 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Выборку описывали с помощью подсчета медианы

и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по Mann-Whitney (U test).

#### Результаты исследования

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено снижение площади под кривой спонтанной хемилюминесценции у резистентных относительно показателей чувствительных к АСК пациентов при ОКС. Также у резистентных пациентов оказалась снижена площадь под кривой зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных у чувствительных пациентов. Особенностью люцигенин-зависимой хемилюминесценции у чувствительных к АСК лиц стало сокращение времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции (табл. 1).

Исследование люминол-зависимой хемилюминесценции позволило обнаружить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС увеличилось время выхода на максимум спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Кроме того, у резистентных в АСК лиц по сравнению с чувствительными пациентами и контролем снижался индекс активации люминол-зависимой хемилюминесценции (табл. 2).

При анализе активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови обнаружено, что у чувствительных к АСК пациентов в 2,7 раза выше активность глутатионредуктазы по сравнению с контрольными значениями. В то же время, у резистентных к АСК лиц в нейтрофилах крови активность глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-зависимой

Таблица 1

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС

Показатель <sup>1</sup>	Контроль		Чувствительные		Резистентные	
	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax	2246,5	1538,0–3418,2	1902,5	1563,5–3248,0	2821,8	2113,0–4223,5
Imax	7,38	2,58–15,61	11,98	7,00–20,00	10,70	5,48–14,70
S	4,28	0,44–24,78	6,25	1,15–20,34	3,52	1,01–15,77 <sup>3</sup>
Индуцированная хемилюминесценция						
Tmax	1830,9	1489,0–2439,1	1535,5	1262,5–1755,5 <sup>2</sup>	3084,0	2887,0–3724,1 <sup>3</sup>
Imax	14,03	7,61–28,49	17,45	5,12–34,21	17,41	14,95–20,31
S	10,77	7,14–43,31	7,11	2,70–15,68	4,37	0,81–12,58 <sup>2,3</sup>
Синд./Спонт.	1,80	1,17–3,19	1,16	0,84–2,41	1,35	1,41–4,02

Здесь и в табл. 2:

<sup>1</sup> Tmax – время выхода на максимум, с; Imax – максимальное значение интенсивности, о.е. $\times 10^3$ ; S – площадь под кривой хемилюминесценции, о.е. $\times \text{с} \times 10^6$ ; Синд. – площадь индуцированной хемилюминесценции, Спонт. – площадь спонтанной хемилюминесценции, Синд./Спонт. – индекс активации.

<sup>2</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с АСК-чувствительными пациентами статистически значима.

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС

Таблица 2

активность НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы. У резистентных к АСК лиц в нейтрофилах крови выше оказалась активность НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (рис. 2).

Показатель <sup>1</sup>	Контроль		Чувствительные		Резистентные	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax	634,0	506,5–1332,5	1913,0	1092,0–2594,0 <sup>2</sup>	1957,0	1595,0–2137,0 <sup>2</sup>
I <sub>max</sub>	45,21	12,60–61,59	31,73	17,85–56,16	52,04	35,39–68,58
S	3,21	1,43–8,51	5,23	3,28–70,70	5,46	4,02–14,98
Индукцированная хемилюминесценция						
Tmax	664,0	580,0–1285,5	1091,0	987,0–1819,0 <sup>2</sup>	1559,0	1374,0–1692,0 <sup>2</sup>
I <sub>max</sub>	64,69	23,01–118,70	81,12	31,53–118,15	61,95	30,43–109,96
S	6,74	1,23–23,50	8,52	5,71–170,80	5,52	4,42–34,61
Синд./Спонт.	2,17	1,61–3,63	2,19	1,45–2,78	1,36	1,19–1,84 <sup>2,3</sup>

Обсуждение полученных данных

Активность респираторного взрыва в нейтрофилах определяется уровнями синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода [4, 13]. Состояние респираторного взрыва было изучено с помощью двух хемилюминесцент-

ных индикаторов: люцигенина и люминола. Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная активная форма кислорода и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [4, 6]. Люцигенин не проходит через мембрану клеток и связывается с супероксид-радикалом только во внеклеточном пространстве. Соответственно, исследование люцигенин-зависимой

активности НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы значительно выше, а активность малик-фермента ниже, чем у чувствительных пациентов и в контроле (рис. 1). Изучение активности НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови позволило установить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС повышена активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Только у чувствительных пациентов была повышена

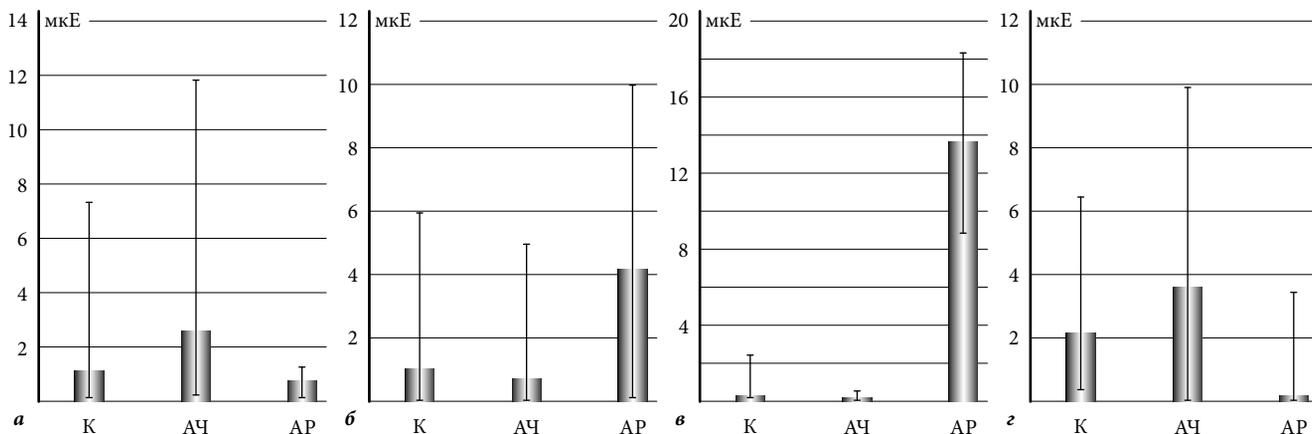


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных (АЧ) и резистентных (АР) к АСК пациентов с ОКС (К – контроль):

а – глутатионредуктазы, б – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, в – НАДФ-глутаматдегидрогеназы, НАДФ-малатдегидрогеназы.

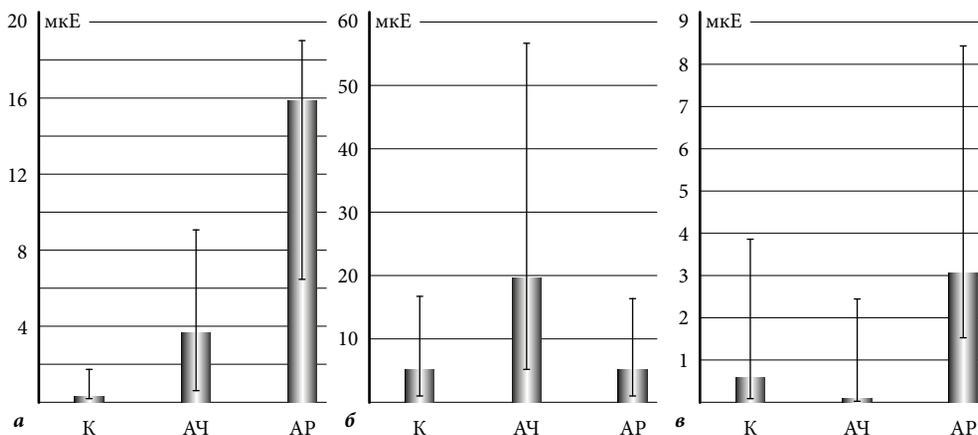


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных (АЧ) и резистентных (АР) к АСК пациентов с ОКС (К – контроль):

а – глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, б – НАДН-глутаматдегидрогеназы, в – НАД-глутаматдегидрогеназы.

хемилюминесценции нейтрофилов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы и уровень выделения супероксид-радикала для реализации механизма внешнего киллинга у больных ОКС.

Обнаружено, что активность НАДФН-оксидазы нейтрофилов при ОКС зависит от их чувствительности к АСК. Так, у чувствительных больных выявлялись минимальные отличия кинетики люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, которая определяется только снижением времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции. Данный показатель характеризует скорость респираторного взрыва от момента регуляторного или антигенного воздействия на клетку до максимальной активации ферментов, синтезирующих активный кислород. Следовательно, у чувствительных к АСК больных состояние респираторного взрыва характеризуется повышением скорости синтеза первичных активных форм кислорода при антигенной стимуляции функциональной активности нейтрофилов. У резистентных к АСК лиц синтез первичных активных форм кислорода нейтрофилами характеризуется снижением площади под кривой спонтанной и индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Подобное состояние хемилюминесцентной активности клеток отражает снижение активности НАДФН-оксидазы в синтезе супероксид-радикала.

В формировании пула вторичных активных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. Для оценки интенсивности синтеза этих форм кислорода использовалась люминол-зависимая хемилюминесценция. Необходимо отметить, что люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию как с первичными, так и с вторичными активными формами кислорода [4, 6]. Особенность респираторного взрыва в нейтрофилах у чувствительных к АСК пациентов определялась увеличением времени активации синтеза вторичных активных форм кислорода. У резистентных пациентов особенность синтеза здесь определялась также ускоренной активацией ферментов, но при снижении величины индекса активации (который характеризует уровень активации респираторного взрыва при антигенной стимуляции нейтрофилов).

Респираторный взрыв тесно связан с основными метаболическими процессами в клетках. Так, доказано, что активность НАДФН-оксидазы зависит от образования НАДФН в системе пентозофосфатного цикла [12, 15].

Установлено, что метаболизм нейтрофилов у чувствительных к АСК больных характеризуется повышением активности глутатионредуктазы и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы. Глутатионредуктаза – фермент глутатион-зависимой антиоксидантной системы клеток, активность которой может увеличиваться при повышении интенсивности перекисных процессов [1]. При этом повышение интенсивности перекисных процессов может привести к стимуляции внутриклеточных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы и других), что проявляется увеличением времени

развития респираторного взрыва за счет синтеза вторичных активных форм кислорода. НАДН-зависимая глутаматдегидрогеназа – фермент, осуществляющий перераспределение интермедиатов с цикла трикарбонных кислот на реакции аминокислотного обмена. В связи с тем, что у чувствительных к АСК пациентов отсутствуют изменения активности ферментов лимонного цикла (НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы) можно предположить, что стимуляции аминокислотного обмена не приводят к ингибированию энергетических процессов в нейтрофилах крови.

У резистентных к АСК больных особенности метаболизма нейтрофилов определяются выраженным повышением активности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, НАДФ- и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы, а также снижением активности малик-фермента. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа – инициализирующий и ключевой фермент пентозофосфатного цикла, основными продуктами которого являются рибозо-5-фосфат и НАДФН, используемые не только в пластических процессах, но и для реализации ферментативной активности НАДФН-оксидазы [1]. Между тем активность самой НАДФН-оксидазы в нейтрофилах у лиц данной группы снижена. Можно предположить, что метаболические процессы в нейтрофилах даже при высокой активности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы не могут обеспечить достаточную активность НАДФН-оксидазы. Тем более, что у резистентных пациентов значительно снижена активность малик-фермента – фермента цитоплазматического компартмента, в ходе ферментативной реакции которого также образуется НАДФН. НАД- и НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназы – соединения, в основном локализующиеся в митохондриальном компартменте и осуществляющие отток субстратов с реакций аминокислотного обмена на цикл трикарбонных кислот [1]. Активация данных ферментов связана с необходимостью субстратной стимуляции энергетических процессов клетки.

Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа – фермент, ответственный за перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [1]. Его активность повышалась в нейтрофилах как у чувствительных, так и у нечувствительных к АСК пациентов с ОКС. Можно предположить, что подобное изменение активности определяется необходимостью субстратной стимуляции гликолиза. Тем более что в нейтрофилах нечувствительных к АСК пациентов более выраженное увеличение активности глицерол-3-фосфатдегидрогеназы совпадало с активацией глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, которая является основным соперником гликолиза в борьбе за субстрат.

Необходимо отметить, что особенности респираторного взрыва и метаболизма нейтрофилов крови у больных ОКС, зависящие от чувствительности к АСК, могут определяться как внутриклеточными процессами, так и регуляторными реакциями в иммунной системе и гемостазе. Доказано участие циклооксигеназы в реализации функциональной активности нейтрофилов [8]. Ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты

приводит к выраженному снижению фагоцитарной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов [14]. Установлено значение тромбоцитарно-нейтрофильной ассоциации в патогенезе ОКС, которая реализуется через рецепторное взаимодействие и с помощью гуморальных факторов [2].

#### Заключение

У больных ОКС обнаружены изменения кинетики и интенсивности респираторного взрыва и активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови, подверженные чувствительности к АСК. У восприимчивых пациентов выявляются минимальные перемены кинетики респираторного взрыва, которые определяются ускоренным синтезом первичных и замедленным синтезом вторичных активных форм кислорода. Метаболизм нейтрофилов характеризуется увеличением активности ферментов, продукты которых стимулируют энергетические механизмы, а также повышением интенсивности внутриклеточных перекисных процессов. У резистентных к АСК больных ОКС состояние респираторного взрыва определяется понижением скорости синтеза активных форм кислорода и снижением индекса активации нейтрофилов. Изменения активности ферментов в нейтрофилах резистентных лиц также более выражены, чем при чувствительности к АСК, и характеризуются активацией пентозфосфатного цикла и усилением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза, но при повышении уровня оттока интермедиатов с реакций цикла трикарбоновых кислот. При резистентности к АСК отмечается понижение активности нейтрофилов, что представляет интерес при изучении межклеточных взаимоотношений при формировании тромба. Возможной причиной замедления активности нейтрофилов являются энергетические потери клетки, обусловленные повышением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза и активацией окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

#### References

- Biochemistry / edited by E.S. Severina. M.: GEOTAR-Media, 2004. 784 p.
- Grinstein I.Yu., Savchenko A.A., Grinstein Yu.I. [et al.]. Hemostatic and neutrophil functional activity in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015. Vol. 14, No. 5. P. 29–34.
- Grinstein Yu.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. [et al.]. A method for diagnosing the resistance to the acetylsalicylic acid: patent No. 2413953 RF. MPK G01N 33/86 (2006.01). Published. 03.10.2009. Bull. No. 7. 8 p.
- Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G. Immune disorders with the extensive purulent peritonitis. Novosibirsk: Nauka, 2013. 142 p.
- Savchenko A.A. Determination of NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in neutrophil granulocytes with the bioluminescent method // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 159, No. 5. P. 656–660.
- Shkapova E.A., Kurtasova L.M., Savchenko A.A. Indicators of lucigenin- and luminol-dependent chemical luminescence of the blood neutrophils in patients with renal cancer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 149, No. 2. P. 201–203.
- Borekci A., Gur M., Turkoglu C. Oxidative stress and spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2014; pii: 1076029614546329.
- Domingo-Gonzalez R., Martínez-Colón G.J., Smith A.J. [et al.]. Inhibition of neutrophil extracellular trap formation after stem cell transplant by prostaglandin E2 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 193, No. 2. P. 186–197.
- Engler R. Free radical and granulocyte-mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion // Am. J. Cardiol. 1989. Vol. 63. P. 19–23.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 7–12.
- Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. [et al.]. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the ESC // European Heart Journal. 2011. Vol. 32, No. 23. P. 2999–3054.
- Han C.Y., Umemoto T., Omer M. [et al.]. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287, No. 13. P. 10379–10393.
- Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update // EXCLI J. 2015. Vol. 14. P. 220–227.
- Martin M.J. Hypertonic saline inhibits arachidonic acid priming of the human neutrophil oxidase // J. Surg. Res. 2013. Vol. 179, No. 1. P. 39–40.
- Rosa A.P., Jacques C.E., de Souza L.O. [et al.]. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase // Mol. Cell. Biochem. 2015. Vol. 403, No. 1–2. P. 159–167.

Поступила в редакцию 12.05.2016.

#### RESPIRATORY BURST AND METABOLISM OF BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH DIFFERENT TOLERANCE TO ACETYSALICYLIC ACID WITH AN ACUTE CORONARY SYNDROME

I.Yu. Grinstein<sup>1</sup>, A.A. Savchenko<sup>2</sup>, Yu.I. Grinstein<sup>1</sup>, I.I. Gvozdev<sup>2</sup>, M.M. Petrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (1a Partizana Zheleznyaka St. Krasnoyarsk 660022 Russian Federation), <sup>2</sup> Research Institute of Medical Problems of the North (3z Partizana Zheleznyaka St. Krasnoyarsk 660022 Russian Federation)

**Objective.** The research objective is an analysis of the characteristics of a respiratory burst and the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood neutrophils in sensitive and resistant to acetylsalicylic acid (ASA) patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Methods.** The study included 53 patients with ACS. The resistance / sensitivity to ASA was studied *in vitro*, incubating the platelets to adenosine diphosphate and ASA. Status respiratory burst of neutrophils was studied by chemical luminescence, and the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases – by bioluminescent method.

**Results.** In patients resistant to ASA the rate of synthesis of primary and secondary reactive oxygen lowered, the index of luminol-dependent activation of neutrophils decreased, of substrate stimulation of glycolysis and glucose oxidation by the pentose phosphate pathway increased.

**Conclusions.** In patients with ACS resistant to ASA is marked a decrease in functional activity and disturbances in the metabolism of neutrophils. The possible cause of the condition described above is energy losses of a cell, associated with the increase of the intensity and substrate stimulation of glycolysis and glucose oxidation by the pentose phosphate pathway.

**Keywords:** atherothrombosis, neutrophilic granulocytes, reactive oxygen species, dehydrogenases.

УДК 616.89-008.441.33-06:159

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.66-69

## Психическая травма раннего возраста и психологические характеристики личности наркозависимых

Р.В. Кадыров<sup>1</sup>, И.А. Ковалев<sup>2</sup>, И.С. Ильина<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),<sup>2</sup> Краевой наркологический диспансер (690003, г. Владивосток, ул. Станюковича, 53)

Описаны психологические характеристики личности наркозависимых с психической травмой раннего возраста, рассмотрены особенности механизмов психологической защиты. Особое внимание уделено взаимосвязи психологических характеристик и опыта переживания травмы раннего возраста.

**Ключевые слова:** психическое здоровье населения, психоактивные вещества, каннабиоидная наркомания, психодиагностический метод.

Проблема психической травмы раннего возраста является одной из важнейших в современной психологии. Психическая травма раннего возраста понимается как «опыт переживания насилия и эмоциональной холодности в раннем детстве» для конкретной личности, формирующий у нее отсутствие предсказуемого самоощущения, плохое чувство автономности с нарушенным образом тела [8]. Сюда же относят трудности в управлении аффектом и контролем импульсов, включая агрессию по отношению к себе и другим, а также неуверенность в отношении надежности и предсказуемости окружающих. В результате взаимодействия многих личностных характеристик травма раннего возраста может стать причиной зависимости от психоактивных веществ, как компенсаторного механизма личности. Подневольное поведение формируется во взаимоотношениях с другими людьми, в первую очередь, близкими, членами семьи [6]. Зависимость от психоактивных веществ в России является социально значимым заболеванием, наряду с онкологической патологией и туберкулезом, приводящим к ухудшению общего уровня психического здоровья населения [2, 10].

Следует отметить, что процесс переживания последствий насилия и эмоциональной холодности в раннем детстве может быть отсроченным [3]. Так, в течение определенного промежутка времени у человека хватает сил и возможностей справляться с непроработанной травматической ситуацией, но далее может произойти истощение ресурсов, помогающих преодолевать жизненные трудности, и даже незначительный стресс может спровоцировать срыв адаптивных возможностей и привести к зависимости от психоактивных веществ [9]. Среди социально-психологических факторов формирования зависимости здесь немаловажную роль играют переживания психической травмы раннего возраста [1, 4, 12]. Причем среди причин срыва адаптации могут быть как внешние ситуации – раннее и травматическое отделение от родителей, воспитание в интернате, сексуальное насилие и т.п., так

и «субъективно значимые» факторы – неспособность ближайшего окружения обеспечить ребенку атмосферу доверия, защищенности, эмоционального резонанса [1]. Вопрос же о психических характеристиках личности, зависимой от психоактивных веществ, имеющей в анамнезе психическую травму раннего возраста, остается малоизученным.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить и описать психологические характеристики личности наркозависимых с психической травмой раннего возраста. Задачи исследования сводились к тому, чтобы установить соотношение переживания травмы раннего возраста по субъективной оценке людей с зависимостью от психоактивных веществ, дать их психологическую характеристику и исследовать ее взаимосвязь с опытом переживания травмы раннего возраста.

### Материал и методы

Эмпирическое исследование проводилось с 14 февраля по 5 марта 2015 г. на базе КНД (г. Владивосток). Выборка состояла из 70 человек (39 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 27 до 43 лет. Эмпирическую группу (ЭГ) составили 35 лиц (21 мужчина и 14 женщин), страдавших наркотической зависимостью (каннабиоидная наркомания). В исследование не включались больные с органическими поражениями центральной нервной системы, лица с выраженными невротическими и депрессивными расстройствами и актуальными психотическими переживаниями. Контрольной группой (КГ) послужили 35 человек (22 мужчины и 13 женщин), нестрадавших наркотической зависимостью, сопоставимых по возрасту и основным социально-демографическим показателям с эмпирической группой. Условия, в которых проводилось исследование, были одинаковыми для всех испытуемых. После оценки переживания травмы раннего возраста и психической травмы для диагностики психических характеристик в ЭГ осталось 32 человека с неоднократным ранним опытом детской психической травмы и в КГ 28 человек

практически без раннего опыта детской психической травмы.

Использовался следующий блок психодиагностических методик:

- ♦ для оценки переживания травмы раннего возраста и психической травмы: авторская анкета Р.В. Кадырова «Ранний опыт отношения в семье» (изучение нарушения привязанности, раннего и травматического отделения от родителей вследствие их утраты, воспитание ребенка в интернате с бездушным, жестоким обращением, сексуальное насилие и т.п.) и опросник травматических событий (Life Experience Questionnaire – LEQ), адаптированный Н.В. Тарабриной (изучения ситуаций, которые имеют травматический характер) [11];
- ♦ для оценки психологических характеристик личности: шкала психологической разумности, апробированная М.А. Новиковой и Т.В. Корниловой (для диагностики процессов движения субъекта к собственному внутреннему опыту) [5], шкала базисных убеждений Ронни Янов-Бульман, адаптированная М.А. Падун и А.В. Котельниковой (для оценки базовых установок личности, касающихся образа «Я» и окружающего мира, которые подвергаются воздействию психической травмы) [7], тест смысловых ориентаций, адаптированный Д.А. Леонтьевым (исследования смысловой сферы), многофакторный личностный опросник FPI (Freiburg Personality Inventory), адаптированный А.А. Крыловым (диагностики состояний и свойств личности). Также изучались основные типы копинг-поведения (по С. Норману), основанные на субшкалах (решение задач, эмоции, избегание, отвлечение, социальное отвлечение), индекс жизненного стиля (Life Style Index), созданный на основе психоэволюционной теории Р. Плутчика и структурной теории личности Г. Келлермана (ведущие механизмы психологической защиты и степень их напряженности) [8].

Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики, применялись критерий Манна–Уитни и корреляционный анализ Спирмена.

#### Результаты исследования

В группе лиц с наркотической зависимостью в отличие от группы условно здоровых значимо чаще обнаруживались признаки психической травмы раннего возраста: негативное отношение к матери, отторжение со стороны значимых близких. У половины из них в опыте имелись вербальное, физическое или сексуальное насилие, недостаток внимания и пренебрежение

потребностями ребенка. У многих представителей ЭГ в анамнезе выявлена смерть значимого близкого. Большинство исследуемых из этой группы вспоминали довольно чувствительные травматические события, повлиявшие на их повседневную жизнь: криминальные инциденты (участники или свидетели), развод родителей, нападение на членов семьи и друзей и др. (табл.). Это позволяет говорить о том, что опыт ранних психотравмирующих переживаний, возможно, является «платформой» для последующей психотравматизации личности и влияет на ее взаимоотношение с окружающими.

Исследование психологических характеристик по FPI показало, что у лиц с наркотической зависимостью в большей степени выражены показатели по шкалам «невротичность» и «эмоциональная лабильность». Им была свойственна высокая утомляемость, раздражительность, возбудимость, неустойчивость эмоционального состояния, проявляющиеся в частых колебаниях настроения, недостаточной саморегуляции. Вероятнее всего, это могло быть связано с нарушениями функций нервной системы под воздействием наркотических веществ. В частности у лиц, употребляющих психоактивные вещества, может усиливаться или ослабляться выработка нейромедиаторов, происходит постепенное разрушение психики, нарушается логичность мышления, возникает стойкая депрессия. Можно предположить, что наркозависимые менее стрессоустойчивы и склонны к чрезмерной ситуативной тревоге, на фоне чего может снижаться самооценка, и возникать ощущение подавленности.

Таблица

Опыт травматических переживаний у наркозависимых

Травматическое переживание	Количество ситуаций, абс.	
	ЭГ	КГ
<i>Ранняя детская травма (до 5 лет)</i>		
Негативное отношение к матери в раннем детстве	32	6
Отторжение со стороны значимых близких	28	5
Вербальное, физическое или сексуальное насилие	19	5
Смерть значимого близкого	10	4
Недостаток необходимого внимания и пренебрежение	16	5
<i>Травматические события</i>		
Криминальные события (нападение, ограбление)	12	2
Природные катастрофы (землетрясение, наводнение)	1	0
Нападение членов семьи или друзей	9	1
Опасное для жизни заболевание	3	0
Потеря значимого человека	7	4
Близкий человек с сильным эмоциональным нарушением*	7	3
Изнасилование, сексуальное домогательство	8	2
Развод родителей	12	4

\* Пристрастие к алкоголю, наркотикам.

Исследование базисных убеждений выявило значимые различия по шкалам «справедливость» и «удача» между ЭГ и КГ. Представители первой группы считали, что люди, совершающие плохие поступки, не будут за это наказаны, а за хорошие поступки вознаграждения можно не ждать. Таким образом, люди с наркотической зависимостью были убеждены в том, что если они совершат что-то противозаконное или неодобряемое обществом, наказания не последует.

Шкала психологической разумности показала, что у лиц с наркотической зависимостью по субшкалам «польза обсуждения собственных переживаний с другими людьми» и «желание и готовность обсуждать свои проблемы с другими людьми» показатели выше, чем в контроле. Они не видели смысла в обсуждении своих проблем и собственных переживаний с другими людьми, что, возможно, это связано с неудачным ранним опытом и нежеланием рефлексии.

Анализ результатов по тесту смысложизненных ориентаций выявил, что в ЭГ показатели по субшкалам «процесс жизни» и «результативность жизни» ниже, чем в КГ, что свидетельствовало в пользу неудовлетворенности жизнью в настоящем при возложении больших надежд на будущее. Наркозависимые жили с мыслью о том, что «когда-нибудь все будет по-другому», не прилагая усилий для изменений в лучшую сторону. При этом они считали свою жизнь в прошлом продуктивной и осмысленной. Отношение к целям жизни, базирующееся на личном опыте, позволяло воспринимать действительность без антагонистических дихотомий и гибко реализовывать в поведении интернализированные ценности. Однако не критическое осмысление реальности и низкая сензитивность обуславливали чувство неудовлетворенности собой и склонность перекладывать ответственность за жизненные неудачи в настоящем на факторы окружающей действительности.

По методике исследования копинг-поведения в стрессовых ситуациях для большинства наркозависимых оказался присущим проблемно-ориентированный копинг-стиль, который характеризуется поведением, ориентированным на решение существующей проблемы. Это позволяет предположить, что поведение большинства испытуемых было направлено на окружающую действительность и что наркозависимые в стрессовых ситуациях стремились решить свои проблемы. Но, вероятно, невозможность справиться с психической травмой детства и адаптироваться к условиям жизнедеятельности привела к употреблению наркотиков, создающих иллюзию решения проблем.

При оценке индекса жизненного стиля выяснено, что наиболее распространенным типом психологической защиты у представителей ЭГ (26 человек) была «проекция», посредством которой неосознаваемые и неприемлемые для личности чувства и мысли приписываются другим людям и для личности становятся

несущественными. Так, приписывая другим людям свои собственные эмоции и чувства, наркозависимые становились более внимательными и осторожными в общении с окружающими, что, в свою очередь, вело к формированию такой личностной черты, как подозрительность. У 25 человек из группы наркозависимых определена сильная выраженность механизма «отрицание» – психологической защиты, посредством которой личность или отрицает некоторые фрустрирующие, вызывающие тревогу обстоятельства и факторы, или какой-либо внутренней импульс, или сторону самой себя. Отрицание как психологическая защита чаще всего реализуется в конфликтах и характеризуется внешне отчетливым искажением восприятия действительности. В нашем случае это проявлялось отрицанием наличия психического заболевания, так как большинство наркозависимых считали себя почти здоровыми и способными отказаться в любое время от психоактивных веществ.

В результате анализа взаимосвязи с помощью коэффициента корреляции Спирмена в ходе статистической обработки данных выявлены следующие значимые корреляционные связи:

- ♦ между процессом и результативностью жизни с базисными убеждениями «удача» и «справедливость» и защитным механизмом «отрицание». У лиц с наркотической зависимостью при неудовлетворенности жизнью в настоящем, направленности личностных смыслов на прошлый опыт с нацеленностью на будущее наблюдалось отрицание конфликтотенной информации при усилении контроля сознания, обеспечивающего относительную эмоциональную стабильность поведения. Последнее характеризовалось стереотипностью, практичностью и ориентацией на рациональный подход к решению проблем. При этом они не верили в справедливость окружающего мира, но постоянно надеялись на удачу в будущем, несмотря на то, что это ожидание ничем не подтверждалось в повседневной жизни;
- ♦ между защитными механизмами «проекция» и «отрицание» и психическими характеристиками «невротичность» и «эмоциональная лабильность». Это позволяет говорить о том, что выраженность в поведении наркозависимых указанных защитных механизмов ведет к состоянию дезадаптации, тревожности, потери контроля над влечениями и выраженной дезорганизации поведения. Это может проявляться невротическим синдромом астенического типа со значительными психосоматическими нарушениями;
- ♦ между копинг-поведением, направленным на решение задач, и основным базисным убеждением «удача». Многие наркозависимые считают, что при решении тех или иных проблем им часто сопутствует удача. Частично это можно объяснить нарушенным восприятием окружающего мира под воздействием психоактивных веществ;

- ◆ между защитным механизмом «отрицание» и копинг-поведением, направленным на решение задач. Наркозависимые, отрицая события, обстоятельства или отдельные факторы, вызывающие тревогу, вполне могут справляться с возникшей стрессовой ситуацией, так как она воспринимается не полностью, а фрагментарно, что снижает тревожность и переживания;
- ◆ между защитным механизмом «проекция» и копинг-стилем, направленным на решение задач. Неприемлемые навязчивые чувства и мысли, напоминающие о травмирующем событии, приписываются другим людям и становятся как бы вторичными, таким образом, наркозависимые способны преодолеть трудную ситуацию.

#### Обсуждение полученных данных

В группе лиц с наркотической зависимостью значительно чаще отмечаются факты неоднократного детского травматического опыта (родительская дисфункция в результате злоупотребления алкоголем родителей, эмоциональное насилие, нарушение привязанности и т.п.) и травматизации в последующем по сравнению со здоровыми лицами.

Наркозависимые с психической травмой раннего возраста имеют следующие психологические характеристики: склонность поддаваться нахлынувшим эмоциям и «срываться» на окружающих, попав в трудную ситуацию, склонность раздражаться даже по незначительному поводу. Они воспринимают окружающих, как «жестких» критиков по отношению к своей деятельности. В погоне за счастливым и удачным будущим наркозависимые всеми силами стараются избежать «прошлых» неудач, прилагая намного больше усилий, чем требуется в построении отношений или при выполнении какой-либо деятельности.

У лиц с наркотической зависимостью выраженность в поведении таких защитных механизмов как проекция и отрицание приводит к состоянию дезадаптации, тревожности, потери контроля над влечениями, выраженной дезорганизации поведения, что может воплощаться в невротическом синдроме астенического типа со значительными психосоматическими нарушениями.

#### Заключение

Исследования по данной теме необходимо продолжать с целью уточнения и проверки результатов, а также расширения выборки исследуемых. Тем не менее проведенный анализ позволил выявить ряд психологических характеристик наркозависимых с психической травмой раннего возраста: склонность поддаваться эмоциям, раздражительность, восприятие окружающих людей, как критиков и т.д. Выраженность защитных механизмов «проекция» и «отрицание» провоцирует тревожность, дезадаптацию, дезорганизацию поведения. У лиц с наркотической зависимостью значительно чаще, чем у здоровых, отмечаются

факты неоднократного детского травматического опыта и травматизации в последующем.

#### References

1. Belokrylov I.V., Darenskiy I.D. Personal and environmental factors for drug addiction // *Addiction Medicine Guideline* in 2 Vol. Vol. 1 / edited by N.N. Ivanets. M.: Medpraktika-M, 2002. P. 161–181.
2. Vavrenchuk V.V. Anti-organ antibodies in drug addictive patients, their paraspecificity and cytotoxicity // *Pacific Medical Journal*. 2008. No. 4. P. 34–37.
3. Miller A. *The Drama of the Gifted Child and the Search for the True Self* / translated from German. M.: Akademicheskii proekt, 2001. 144 p.
4. Moskalenko V.D. Codependency in alcoholism and drug addiction: a guide for physicians, psychologists and patients' relatives. M.: Anakharsis, 2002. 112 p.
5. Novikova M.A., Kornilova T.V. 'Psychological reasonableness' in the structure of the intellectual and personal potential (the adaptation of the questionnaire) // *Psychological Journal*. 2013. Vol. 34, No. 6. P. 63–78.
6. Osinskaya S.A., Kravtsova N.A. Substantial features of the father image in codependent personality // *Siberian Journal of Psychology*. 2013. No. 47. P. 23–32.
7. Padun M.A., Kotelnikova A.V. Modification of basic research methods of personality belief R. Yanoff Boulemane // *Psychological Journal*. 2008. Vol. 29, No. 4. P. 98–106.
8. *Psychological diagnostics of the lifestyle: a manual for physicians and psychologists* / Vasserman L.I., Eryshev O.F., Klubova E.B. [et al.]. StP.: St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 2005. 54 p.
9. Romanova E.S., Grebennikov L.R. *Mechanisms of psychological protection: genesis, functioning, diagnostics*. Mytitschi: Talant, 1996. 144 p.
10. *Socially significant diseases of the Russian population in 2013: statistical data*. M.: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 2014. P. 31–41.
11. Tarabarina N.V. *Workshop on the psychology of post-traumatic stress*. StP.: Piter, 2001. 272 p.
12. Shitov E.A. *Effect of early childhood trauma at the hospital, and the dynamics of alcohol dependence: thesis abstract, PhD. M., 2007*. 27 p.

Поступила в редакцию 27.02.2016.

#### EARLY PSYCHIC TRAUMA AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DRUG ADDICTED PERSONALITY

R.V. Kadyrov<sup>1</sup>, I.A. Kovalev<sup>2</sup>, I.S. Ilina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Regional Drug Abuse Clinic (53 Stan-yukovicha St. Vladivostok 690003 Russian Federation)

**Objective.** The study objective is to determine and to describe psychological features of drug addicts with early psychic trauma.

**Methods.** A survey included 70 people of 27–43 age, 35 of which have suffered from drug addiction (cannabis addiction). We used the author's profile of R.V. Kadyrov, questionnaires LEQ and the FPI, the scale of intelligence and psychological basis of beliefs and other psycho diagnostic methods.

**Results.** Among drug addicts it was often detected signs of early psychic trauma, it was greater severity of neuroticism and emotional lability, and such defense mechanisms as a projection and denial.

**Conclusions.** The analysis revealed a number of psychological characteristics of drug addicts with early psychic trauma: the tendency to be impulsive, irritability, perception of other people as the detractors, etc. Intensity of protective mechanisms, «projection» and «denial» provokes anxiety, maladjustment and disorganization of behavior.

**Keywords:** mental public health, psychoactive drugs, cannabis addiction, psychognostic method.

УДК 616.344-002-031.84-053.2-07

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.70-72

## Диагностика болезни Крона в детском возрасте

К.В. Дорошенко<sup>1</sup>, И.С. Цупик<sup>1</sup>, Н.И. Марухно<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/39),<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Описано клиническое наблюдение болезни Крона у ребенка 12 лет. Диагноз был поставлен на основе гастро- и колоноскопии и обнаружения в биоптатах толстой кишки характерных изменений и эпителиоидноклеточных гранулем, при исключении других неспецифических и инфекционных поражений кишечника.

**Ключевые слова:** хронический колит, видеоэндоскопия, биопсия, гранулемы.

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся неспецифическим трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта и преимущественной локализацией в терминальном отрезке подвздошной кишки (в 50% случаях в виде илеоколита). Встречается как у взрослых, так и у детей [9]. Патология названа по имени американского гастроэнтеролога Барила Бернарда Крона, который в 1932 г. вместе с Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Опенгеймером, впервые описал 18 случаев этого заболевания [10].

БК чаще наблюдается в возрасте 15–35 лет (70% случаев), но есть и второй пик – после 60 лет. Соотношение мужчин и женщин примерно 1,1–1,8:1. Чаще всего БК диагностируется у жителей севера Европы, Северной Америки и Израиля. Люди европеоидной расы болеют чаще, чем азиаты и африканцы. У ашкеназийских евреев она встречается примерно в 6 раз чаще, чем у представителей других этнических групп. Распространенность БК в нашей стране примерно в 5 раз ниже, чем в среднем по миру. В последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости [2].

По данным ряда авторов, через каждые 15–20 лет регистрируются резкие всплески заболеваемости БК и язвенным колитом. Частота возникновения (первичная заболеваемость) составляет здесь около 2–4 случаев на 100 тыс., а встречаемость – 30–50 на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту [2]. БК относится к тем заболеваниям, своевременное распознавание которых нередко вызывает значительные трудности. У многих пациентов с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит длительное время. Этот период, по данным европейских и американских исследователей, составляет в среднем 9–16 мес., а у детей младше 10 лет – 22 мес., по данным отечественных наблюдений – от 5 до 7 лет [8]. До настоящего времени с педиатрических позиций БК – одна из наименее изученных патологий. В мировой литературе имеются лишь разрозненные и зачастую противоречивые данные об особенностях развития

и течения БК в детском возрасте [6]. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик 12 лет был переведен в ККЦСВМП из другого лечебного учреждения 22.04.2015 г. по экстренным показаниям с диагнозом: «Врожденный порок развития толстого кишечника (болезнь Гиршпрунга), энкопрез, выраженный интоксикационный синдром». У ребенка также была диагностирована умственная отсталость, обусловленная отдаленными последствиями поражения центральной нервной системы, детский церебральный паралич, спастический тетрапарез и нейросенсорная тугоухость. Рост при поступлении 135 см, вес 27 кг (дисгармоничный тип развития с дефицитом веса).

Ребенок происходил из асоциальной семьи – мать и отец были лишены родительских прав в 2006 г. Рожден от первой беременности, протекавшей с гестозом и угрозой прерывания в 1-й половине. У матери равномерно суженный таз. Роды срочные, протекали на фоне первичной родовой слабости с длительным (более 12 часов) безводным периодом. Вес при рождении 3150 г, рост 56 см, оценка по шкале Апгар – 6–8 баллов. По поводу перинатального поражения центральной нервной системы состоял на учете у невролога с первого месяца жизни. Рос с задержкой психомоторного развития. В 2008–2009 гг. находился в реабилитационном центре, затем в коррекционной школе, откуда переведен в школу-интернат. Простудные заболевания отмечались редко (1–2 раза в год), в 2014 г. перенес ветрянную оспу, в феврале 2015 г. – контузию глазного яблока легкой степени. Привит согласно национальному плану вакцинации. Реакция Манту от 10.12.2014 г. отрицательная. Отмечались полифагия, недержание кала и хроническая диарея (находился в памперсе).

Ухудшение состояния с 03.04.2015 г., когда после ужина появилась рвота съеденной пищей. Помещен в мед. изолятор с предварительным диагнозом «Острый гастрит». На фоне консервативного лечения состояние было стабильным, аппетит снижен, температура тела 36,6°C, стула не было. 07.04.2015 г. рвота возобновилась, развились вздутие живота и гипертермия (до 39°C). С подозрением на острую кишечную непроходимость помещен в стационар по месту жительства, где после обследования диагностирован долихоколон и заподозрена болезнь Гиршпрунга. Назначены ежедневные сифонные клизмы, на фоне которых кишечник очистился. Проводилась инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, панангин, биопрепараты, ферменты). Несмотря на лечение симптомы кишечной диспепсии нарастали, и ребенок был переведен в детское хирургическое отделение ККЦСВМП.

При поступлении состояние тяжелое за счет выраженной интоксикации, анемического синдрома и белково-энергетической

Таблица  
Клинические анализы крови

Показатель	07.04.2015 г.	17.04.2015 г.	22.04.2015 г.
Гемоглобин, г/л	131	105	76
Гематокрит	–	0,37	0,76
Эритроциты, $10^{12}/л$	–	3,9	2,9*
Лейкоциты, $10^9/л$	21,0	8,6	10,0
Эозинофилы, %	–	4	3
П/ядерные, %	24	6	5
С/ядерные, %	63	60	61
Моноциты, %	–	5	2
Лимфоциты, %	13	25	29
Тромбоциты, $10^9/л$	–	808	428
СОЭ, мм/час	10	33	45

\* Анизоцитоз (+++), пойкилоцитоз (+).

недостаточности. Кровь подгруппы A2B (IV), Rh+. В клинических анализах крови анемия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ (таб.), в биохимических анализах – гипопропротеинемия (до 38 г/л), незначительные электролитные нарушения. Показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время – 50 с, фибриноген – 2,2 г/л, тромбиновое время – 20 с, растворимые фибрин-мономерные комплексы – отр. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Тест на энтеробиоз и посев кала на ротавирусную инфекцию отрицательные. Копрограмма: детрит (++++), мыла (++++), жирные кислоты (++) , крахмал (+), слизь (++++), эпителий (++) , лейкоциты сплошь, эритроциты (++) , простейших и яиц глистов не найдено. Антигены вирусных гепатитов не обнаружены, в иммуноферментном анализе антитела к лямблиям, описторхам, токсокарам и аскаридам не найдены. Анализ мочи без особенностей.

При компьютерной томографии органов брюшной полости выявлены мегадолхозигма, незначительная гепатомегалия и кальцинат в 4-м сегменте печени, *spina bufida* S4–S5. При

ультразвуковом исследовании обнаружены признаки дисхолии и диффузные изменения поджелудочной железы. Видеогастро-скопически определен спазм пищеводного сфинктера, диагностирована афтозно-геморрагическая гастропатия – признаки БК желудка [4]. Патологии тонкой кишки не выявлено. Биопсия отложена из-за опасности кровотечения. Уреазный тест отрицательный.

Уже на начальном этапе видеоколоноскопии в просвете прямой кишки определялось обильное, зловонное, мутное содержимое с примесью гноя. После санации выявлено, что гаустры почти во всех отделах толстой кишки сглажены, слизистая оболочка ее бледная, с обедненным сосудистым рисунком. На уровне 16–19 см от ануса, начиная с ректосигмоидного отдела и до левого изгиба ободочной кишки (на расстоянии 55–57 см от ануса) обнаружены многочисленные глубокие и поверхностные афтозные язвы, расположенные изолированно и группами и имевшие тенденцию к слиянию. Некоторые из них были продольными, имели щелевидную форму. На фоне отека подслизистого слоя формировались глубокие изъязвления диаметром от 0,3–0,5 до 7 см, испещренные линейными «трещинами». Некоторые язвы были окружены бугристыми разрастаниями слизистой оболочки по типу «бульжной мостовой» и множественными протрузиями (рис.). Дно язв покрывал фибринозно-гнойный налет. При инструментальной пальпации отмечалась выраженная ригидность стенки, а при биопсии – фрагментация тканей с умеренной кровоточивостью. Осмотр купола слепой кишки, баугиниевой заслонки и терминального отдела подвздошной кишки не представлялся возможным из-за каловых масс.

Гистологически на фоне хронического трансмурального колита с признаками обострения (воспалительные полипы, некрозы слизистой оболочки, полиморфноклеточная инфильтрация собственной пластинки и подслизистого слоя с формированием лимфоидных фолликулов) в подслизистом слое толстой кишки определялись единичные гранулемы с эпителиоидноклеточным компонентом. Туберкулез кишечника и псевдомембранозный колит исключены. Диагностирована БК высокой степени активности.

Пациенту было назначено базисное лечение: противовоспалительные препараты в сочетании с кортикостероидными

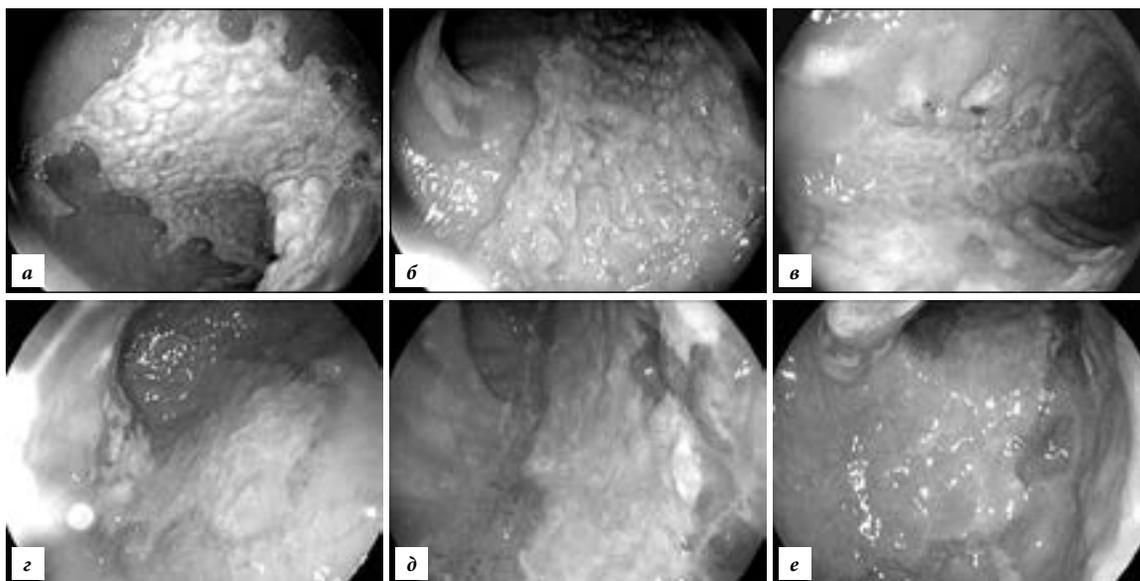


Рис. Эндоскопическая картина БК у ребенка 12 лет: а–в – до лечения, г–е – после лечения (пояснения в тексте).

гормонами, а также симптоматическая терапия с соответствующей диетой. Через месяц отмечена положительная динамика в виде улучшения общего состояния. Картина слизистой оболочки толстого кишечника при контрольной колоноскопии изменилась в лучшую сторону: отмечена активная грануляция язв, участки поражения стали поверхностными, частично очистились от фибрина (рис.).

Очевидно, среди причин возникновения болезни Крона у ребенка можно назвать неблагоприятные факторы социального анамнеза, несбалансированное питание, психоэмоциональный стресс, а также неврологическую патологию. Еще на догоспитальном периоде можно было заподозрить волнообразный характер течения болезни и триаду основных симптомов болезни Крона: хроническая диарея, абдоминальная боль и снижение веса. Сопутствующая неврологическая патология могла помешать выявлению первых признаков заболевания. От других воспалительных поражений кишечника болезнь Крона отличается более выраженной анемией с лейкоцитозом и повышением скорости оседания эритроцитов, при ней чаще, чем при язвенном колите, определяются признаки мальабсорбции и электролитные нарушения. Микробиологическое исследование кала помогает исключить инфекционные поражения кишечника, часто маскирующие проявления болезни Крона [7]. Обилие в копрограмме слизи и лейкоцитов при наличии лишь единичных эритроцитов характерны в большей степени для болезни Крона (при язвенном колите слизь, как правило, отсутствует) [1].

В последние годы большое внимание в диагностике БК уделяют компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Существенную помощь в диагностике осложненных форм заболевания (с фистулами, свищами, абсцессами) может оказать рентгеноконтрастное исследование толстой кишки. Определенный вклад в постановку диагноза вносит ультразвуковое исследование, которое позволяет выявить не только симптомы поражения полого органа, как, например, при язвенном колите, но и специфические для БК признаки: симптом «кокарды» (утолщение стенки кишки), объемные образования, а иногда – абсцессы брюшной полости.

БК может поражать любые отделы желудочно-кишечного тракта, поэтому в диагностический комплекс обязательно включают эзофагогастродуоденоскопию. У детей БК имеет излюбленную локализацию – в двенадцатиперстной и тощей кишке, иногда полностью поражая последнюю. В описанном случае эзофагогастродуоденоскопия четко продемонстрировала характерные для БК изменения пищеводного сфинктера (спазм) и афтозно-геморрагическую гастропатию как первоначальные признаки активной формы заболевания [3–6].

Фиброколоноскопия в сочетании со ступенчатой биопсией при подозрении на болезнь Крона остается

«золотым стандартом» диагностики. При гистологическом исследовании биопсийного материала при этом заболевании определяется трансмуральная лимфоцитарная инфильтрация с фиброзом всех слоев кишечной стенки. Патогномичным признаком служат скопления лимфоцитов по типу лимфоидных фолликулов в сочетании с диффузной инфильтрацией нейтрофилами, плазмócитами, макрофагами. Слизистая оболочка вокруг язв при болезни Крона практически не изменена. При поражении толстого кишечника количество бокаловидных клеток не меняется, и поэтому процесс слизиобразования существенно не страдает. В то же время для глубоких, трансмуральных язв «щелевидного» типа характерны наибольшие изменения, локализующиеся в подслизистом слое кишечной стенки. Достаточно часто (40–60% случаев) в подслизистом слое кишки выявляются эпителиоидноклеточные гранулемы, иногда содержащие гигантские клетки Пирогова–Лангханса. Наличие подобных гранул – достоверный гистологический критерий болезни Крона [5].

#### References

1. Belousova E.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: Triada, 2002. 128 p.
2. Valenkevich L.N., Yakhontova O.I. Diseases of the digestive system: a guide for physicians in gastroenterology. StP.: DEAN, 2006. 402 p.
3. Grigoreva G.A., Meshalkina N.Yu. Crohn's disease. M.: Meditsina, 2007. 184 p.
4. Zabolodskiy A.N. Gastrointestinal endoscopy in children M.: Meditsina. 2002. 34 p.
5. Kapuller L.L., Marinushkin T.L., Kostenko N.V. Morphological features of cancerous tumors arising on a background of chronic ulcerative colitis // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2003. No. 4. P. 58–64.
6. Mazankova L.N., Khalif I.L., Vodilova O.V. Crohn's disease in children: diagnostics and treatment. M.: MEDpress-inform. 2008. 96 p.
7. Parfenov A.I. Enterology. M.: Triada-X, 2002. 744 p.
8. Khalif I.L., Loranskaya I.D. Inflammatory bowel disorders (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical features, diagnosis and treatment. M.: Miklosh, 2004. 88 p.
9. Endoscopy of the gastrointestinal tract / edited by S.A. Blashetsova. M.: GEOTA-Media, 2009. 375 p.
10. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932 // Mt. Sinai J. Med. 2000. Vol. 67, No. 3. P. 263–268.

Поступила в редакцию 08.07.2016.

#### CASE DIAGNOSIS OF CROHN'S DISEASE IN CHILDREN

K.V. Doroshenko<sup>1</sup>, I.S. Tsupik<sup>1</sup>, N.I. Maruhn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/39 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 Russian Federation),

<sup>2</sup> Pacific State Medical University (2 Ostreakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Summary.** It is the clinical observation of Crohn's disease in a child of 12 years old. The diagnosis was made on the basis of gastro and colonoscopy and detection in biopsies of the colon specific changes and epithelioid granulomas, to the exclusion of other non-specific and infectious intestinal lesions.

**Keywords:** chronic colitis, video-endoscopy, biopsy, granulomas.

УДК 614.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.73-76

## Наше здравоохранение: факты и размышления

### Из дневника ректора ВГМИ/ВГМУ 1984–2007 гг.

Ю.В. Каминский

*Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)*

В статье дается критический анализ системы организации здравоохранения Российской Федерации. Объясняются понятия «ятрогения» и «медицинская ошибка» и необходимость рассматривать ятрогению как неизбежную составную часть лечебно-диагностического процесса. Автор, анализируя историю эвтаназии, поднимает вопрос относительно будущего намеренного ускорения наступления смерти в нашей стране и затрагивает проблемы трансплантологии.

**Ключевые слова:** организация здравоохранения, ятрогении, экспертиза.

Наряду с несомненными успехами последних лет в развитии отечественной медицины (внедрением передовых технологий в диагностике и лечении, оснащением больниц и поликлиник современным оборудованием и т.д.) остаются серьезные проблемы в организации здравоохранения (ОЗД), которые требуют неотложного решения, пока, как говорится, «больной скорее жив». В связи с этим, позвольте обратить ваше внимание на высказывание П.А. Воробьева – заместителя председателя формулярного комитета РАМН о том, что в мире существуют только две системы ОЗД: советская, разработанная Семашко, и немецкая (Бисмарка), все остальные – производные от этих систем. Англия, Скандинавия, Канада и Австрия развивают советскую систему. В США не очень удачно и очень затратно для бюджета (до 14 % ВВП) пытаются «капитализировать» здоровье человека [1].

Советская система (Семашко) – это не просто оказание медицинской помощи, а целый комплекс охраны здоровья, в котром решающее место принадлежит доступности первичной медицинской помощи и преемственности на всех этапах лечения. В Российской Федерации сегодня действуют три системы ОЗД – государственная, муниципальная и частная. Государственная медицина не может быть рентабельной по определению, в связи с чем идет ее постоянное сокращение. Экономисты свидетельствуют, что социальные налоги по закону не платятся с 80 % всех доходов. По их оценке только введение этих налогов может увеличить сумму, которую сегодня с боем выделяют на ОЗД, в 5 раз и более, даже сократив налог с работающих с 5 до 2 %. Собранные средства не должны идти ни в какие ФОМСы (посредники), которые разделяют их по частным страховым компаниям. Последние занимаются тем же самым, оставляя себе те же 10 %.

Таким образом до 20 % всех выделяемых государством денег уходит посредникам. По-видимому, настала необходимость определиться с дальнейшей перспективой российского здравоохранения. Сосуществование

государственной, муниципальной и частной медицины – беспроспективно. Дошло до абсурда – решается вопрос о передаче патолого-анатомических отделений в руки частников. О неблагоприятных последствиях таких решений свидетельствует большинство демографических показателей, постоянно публикуемых в отечественной прессе, и социальные исследования.

Все разнообразие неблагоприятных последствий медицинских воздействий, согласно стандарту Росздравнадзора (2006), определяется как ятрогении. Понятия «ятрогения» и «медицинская ошибка» не являются юридическими и однозначными. Юристы оперируют такими понятиями, как реализованный риск, вина по неосторожности, халатности, погрешности [3, 10]. Общепринятой классификации ятрогений пока не существует. Врач-патологоанатом устанавливает ятрогенную патологию, выявленную в процессе аутопсии, исключительно с медицинских позиций. Окончательное заключение об особенностях ятрогенной патологии и ее роли в танатогенезе выносит клиничко-экспертная комиссия лечебно-профилактического учреждения. Ятрогенные патологические процессы, сыгравшие роль в танатогенезе, должны вноситься в рубрику «основное заболевание» («комбинированное основное заболевание») диагноза, а ятрогении без существенной роли в танатогенезе – в рубрику «осложнения» или «сопутствующие болезни». Ятрогению необходимо рассматривать, как неизбежную составную часть лечебно-диагностического процесса. Ее нельзя отождествлять с врачебной ошибкой. Прогресс медицины неизбежно и объективно ведет к росту числа, разнообразия и тяжести ятрогенных патологических процессов. Не может трактоваться как ятрогения факт расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов (хотя, далеко не все с этим согласны) [3].

Структура ятрогений в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Владивостоке, Хабаровске и Благовещенске в сравнительном аспекте приведена в табл. 1. Для иллюстрации также демонстрируется анализ недиагностированных заболеваний по одному из стационаров Владивостока за 20-летний период (табл. 2). Заболевания сердечно-сосудистой системы

Каминский Юрий Валентинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, судебной медицины и права ТГМУ; e-mail: nymatveeva@mail.ru

своевременно не распознаются в 20 % случаев. Основным методом диагностики заболеваний сердца (в частности, инфаркта миокарда) по-прежнему является электрокардиография. При анализе летальных исходов инфаркта миокарда подтверждение диагноза обнаружено в 37,5 % случаев, в 21,3 % наблюдений зарегистрировано расхождение диагнозов: локализация инфаркта в клинике не определена (18,7 %), инфаркт не диагностирован (2,5 %). Гипердиагностика инфаркта миокарда выявлена в 20 % наблюдений [2, 8].

Таким образом, корректная диагностика инфаркта миокарда методом электрокардиографии осуществлялась лишь в трети (37,7 %) случаев. Столь низкий показатель эффективности изучения биоэлектрической активности сердца может быть связан со слабым уровнем подготовки врачей-кардиологов, неуклюжестью штатов в этой области медицины, несоблюдением методик регистрации электрокардиограммы, изношенностью оборудования и т.п. Сохранение высокого удельного веса ишемической болезни сердца в структуре заболеваемости и причин смерти предвещает высокие запросы к качеству ее диагностики, требует глубокого изучения врачебных ошибок, повлиявших на тактику и качество лечебно-диагностического процесса [7]. Для более успешной борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы большое значение имеет совершенствование скорой врачебной помощи на догоспитальном этапе.

Не все благополучно в нашем здравоохранении и с эффективностью использования и без того скудных бюджетных средств. По последним данным (medportal.ru, 2014) коллегия счетной палаты осталась недовольна расходом средств в 83 регионах страны, в том числе и в Приморском крае, а также в федеральном Фонде обязательного медицинского страхования. Выяснилось, что доступность и качество медицинской помощи с 2012 г. заметно снизилось. Сокращены 76 поликлиник и 302 больницы, убрано 14 000 коек (4,5 %), хотя число пациентов в стационарах значительно превышало нормы. Особое внимание обращено на сокращение медиков (врачей и медицинских сестер),

Таблица 1  
Структура ятрогений в некоторых городах России

Город	Кол-во ятрогений по видам, %*				
	диагностические	лечебные	лекарственные	хирургические	физиотерапевтические
Москва	3,37	96,63	18,54	73,03	5,6
С.-Петербург	3,88	96,12	13,84	72,90	4,3
Екатеринбург	1,70	98,30	13,50	73,90	5,6
Владивосток	4,50	95,50	19,80	78,60	6,0
Хабаровск	4,00	96,00	18,90	76,70	5,8
Благовещенск	4,70	95,30	20,80	74,20	6,2

\* Прочие ятрогении (неуказанные в таблице) в среднем составляют от 2,5 до 4 %.

которые работали в государственных учреждениях (5000 врачей и 3600 единиц среднего медицинского персонала). Это можно объяснить снижением их заработной платы в 2014 г. на 2–17 % на разных территориях (в том числе и в Приморском крае). Счетная палата также указала на рост объема платных услуг в больницах Российской Федерации (до 45 % против 25 % в США). По качеству медицинской помощи мы занимаем 51-е место в мире. Нагрузка на узких специалистов: в России – 80 %, в мире – 30 %. На одного врача в нашей стране приходится 2 медицинские сестры, в США – 4, во Франции – 3, в Германии – 5. О состоянии российского здравоохранения в какой-то мере можно судить и по основным демографическим показателям (табл. 3, 4).

В статье 64 ФЗ № 323 указано, что экспертиза качества медицинской помощи проводится в целях выявления нарушений при оказании медицинской помощи, ее своевременности, правильности выбора методов диагностики и лечения. Нижеприведенный сравнительный анализ смертельных ятрогений (основных причин смерти) выполнен с использованием данных по Москве, Санкт-Петербургу, Екатеринбургу

Таблица 2  
Недиагностированные заболевания, явившиеся основной причиной смерти, в Городской клинической больнице № 1 (г. Владивосток) за 1985–2015 гг.

Заболевания	Количество случаев по годам, %*					
	1985–1989	1990–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2012	2013–2015
Новообразования	37,5±5,0	32,1±5,1	21,1±3,9	20,1±3,1	27,7±5,2	28,6±4,8
Болезни системы кровообращения	15,7±3,8	19,0±4,3	24,6±4,1	24,5±4,0	22,9±4,3	25,3±3,9
Болезни органов дыхания	5,4±2,4	7,5±2,9	9,6±2,8	7,9±2,5	8,5±2,7	9,6±2,1
Инфекционные заболевания	13,6±3,6	17,6±4,2	18,3±3,7	14,0±3,2	16,5±4,1	17,5±3,7
Заболевания почек	6,3±2,5	8,6±3,1	10,8±2,9	11,4±2,9	14,4±3,2	16,3±2,9
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4,6±2,2	4,7±2,3	6,4±2,3	6,1±2,2	8,9±1,9	11,2±2,1
Заболевания печени	2,7±1,7	5,3±2,4	6,4±2,3	6,5±2,3	9,6±2,1	12,3±1,8
Прочие	14,1±3,6	5,2±2,4	2,8±1,6	9,5±2,7	15,1±4,3	17,4±3,6

\* Приведены средняя арифметическая и ее средняя ошибка.

Таблица 3

Продолжительность жизни и детская смертность в России, Японии и Германии

Страна	Средняя продолжительность жизни, лет		Детская смертность, на 100 000
	мужчины	женщины	
Россия	75,3	76,2	13,2
Япония	75,0	79,0	4,3
Германия	74,0	78,0	3,2

Таблица 4

Сравнительная характеристика некоторых показателей ОЗД Белоруссии (Б), России (Р) и Германии (Г)\*

Показатель	Б	Р	Г
Рождается детей, на 1000 населения	12,5	13,1	7,9
Младенческая смертность, на 1000	2,9	7,4	2,2
Врачей, на 10 000 населения	51,1	50,1	36,1
Уровень иммунизации детей, %	98	97	≈ 80

\* Из «Газеты парламентского собрания союза Беларуси и России» (№ 46 от 30.10.2015 г.).

и Дальневосточному федеральному округу [9, 10]. Эти данные весьма условны, поскольку адекватные цифры здесь могут быть получены только после внедрения единого стандарта классификации ятрогений и объективного и правильного заполнения медицинских документов (историй болезни, протоколов вскрытия и врачебных свидетельств о смерти) [4, 5]. На Всероссийском национальном съезде врачей представителем Министерства здравоохранения были оглашены следующие данные: ежегодно в России регистрируется до 4000 врачебных исков, 38 % пациентов не доверяют врачам, 18 % доверяют, а 48 % – не уверены. Врачебные дела чаще проходят по профилям стоматологии и акушера-гинекологии; немногим меньше – по педиатрии и терапии. На этом же съезде министр В.И. Скворцова объявила о бонусе государства за сохранение здоровья (год без больничного листа) в виде 13-й и 14-й зарплат. Это замечательное решение министерства (нечто подобное уже было 35 лет назад) не реализовано.

Ежегодно от врачебных ошибок в США гибнет до 100 000 пациентов, в Англии – до 75 000, в Германии – до 70 000. По Российской Федерации официальных данных нет (неофициально – свыше 300 000). Встает и вопрос о необходимости страхования от врачебных ошибок и ятрогений (не более 100 000 рублей компенсации родственникам от медучреждения на каждую ошибку без суда) по решению клинико-экспертной комиссии лечебно-профилактического учреждения.

В России до сих пор нет структуры для регистрации ятрогений, их анализа, статистической обработки, организационных выводов (одна «национальная палата» во главе с Л.М. Рошалем, образованная в 2010 г., не справляется). Для сравнения: в США более 25 лет функционирует Национальное агентство по безопасности больных, в странах Европы организуются ассоциации (по специальностям) врачей по профилактике

ятрогений, при ВОЗ более 30 лет действует Всемирный альянс по защите пациентов. Росздравнадзор в силу занятости не занимается эрологией – наукой о ятрогениях и врачебных ошибках, а регионы и главные врачи лечебно-профилактических учреждений не хотят «выносить сор из избы».

По-видимому, настала пора задуматься нам и о законодательном закреплении эвтанази. Сегодня эвтаназия запрещена в России 45-й статьей конституции, а в Цюрихе с 2000 г. функционирует «клиника смерти», и вся Европа пользуется ее услугами (весьма дорогими). Эвтаназия легализована практически во всех странах Европы, но не в России. В Нидерландах с 2010 г. работают бригады врачей, которые помогают безнадежным больным уйти из жизни «на дому». Академик В.И. Шумаков неоднократно отмечал, что трансплантология никогда не разовьется в полную силу без эвтаназии (отсутствие «банка органов» и как следствие – очереди на пересадку 1–2 года). Право выбора принадлежит пациенту (ближайшим родственникам) и врачебной комиссии, в составе которой обязательно присутствие патологоанатома, судмедэксперта, социального работника и юриста.

Сегодня вызывает сомнение уместность тотального поголовного медицинского осмотра (диспансеризация) населения в масштабах всей страны сразу без дальнейшего его анализа и глубокого медицинского обследования (неоднократного) нововыявленных пациентов с последующим целенаправленным лечением в специализированных клиниках. Того же требует и реализация «национальной программы здоровья» – учет и контроль за состоянием здоровья населения России и его влиянием на демографию.

Расширение государственной и, особенно, частной сферы медицинских услуг в Российской Федерации и рост юридической грамотности населения повлекли за собой резкое увеличение количества жалоб в различные инстанции с претензиями к качеству оказания медицинской помощи (косметология, стоматология, гинекология и т.д.). Неуместны предложения некоторых специалистов об отмене категорий расхождения диагнозов (в России три категории, в Европе – пять) [6]. Современный врач должен учитывать особенности пациента: полиморбидность, аллергию, полипрагмазию, ожирение, алкоголизм (наркотики) и прочие особенности человека, а также коморбидный статус (старость, иммунодефициты, метеотропность и т.д.).

Экспертная деятельность судебно-медицинских врачей является должностной обязанностью и закреплена законодательно, в отличие от патологоанатомов. Однако роль и место патологоанатомической службы в осуществлении клинико-экспертной деятельности в приказе № 502н от 05.05.2012 г. МЗ РФ «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» даже не упоминаются, экспертиза качества медицинской помощи, оказываемой в рамках программ обязательного медицинского страхования, проводится экспертами,

включенными в территориальный реестр, где врачи-патологоанатомы также отсутствуют. Патологоанатомы привлекаются для производства комплексных судебно-медицинских экспертиз, но очень редко, а оплата их труда возможна лишь за счет средств лица или организации, назначивших экспертизу [13].

В Приморском крае отмечается устойчивая тенденция к росту числа экспертиз по так называемым врачебным делам. За последние десять лет прирост числа данного вида экспертиз составил 52 %. Объемный анализ «врачебных дел» без грамотного патологоанатома невозможен [11]. Суды используют практику проведения медицинской экспертизы либо в органах управления здравоохранением, либо в учреждениях судебно-медицинской экспертизы. Реальная ситуация с защитой прав пациентов и врачей в суде выявила отсутствие такой законодательной нормы, как «независимая медицинская экспертиза», положение о которой не разработано; тем самым ущемляются права граждан России на проведение независимой медицинской (судебно-медицинской и патолого-анатомической) экспертизы. Взаимодействия служб (юридической, судебно-медицинской и патолого-анатомической) должно послужить делу совершенствования медицинской помощи и росту авторитета всех служб в целом. Это, несомненно, будет способствовать повышению качества медицинской помощи и доверия к медицине [14]. Пока же на абсолютное доверие к медицине указали 30 % медработников, 27 % студентов-медиков, 28 % москвичей и 10 % жителей городов-миллиоников (данные 2012 г.).

Несправедливо и неправильно во всех неполадках медицины обвинять только медиков (ученых, практиков и организаторов здравоохранения). Мы знаем свои упущения, но в большинстве они неразрывно связаны с экономикой страны и бесконечными «революционными» перестройками в медицинском образовании, науке и практике, причем в масштабах всей страны сразу. За последние 15 лет у нас в стране сменились 10 министров здравоохранения. Комментарии, как говорится, излишни.

Медицинская помощь у нас не становится качественнее и доступнее. Причины этих негативных явлений отмечались не однажды:

- ♦ патологическая коммерциализация («чтобы бедные не болели, а богатые не выздоавливали»);
- ♦ инфантильное страхование (много посредников: фонды, региональные власти);
- ♦ лечебно-диагностическая агрессия (технизация, «погоня за прибылью»);
- ♦ гипоскилия, болезнь Фреда (дефицит практических навыков у врачей);
- ♦ бесконечные «революционные перестройки» в медицинском образовании и здравоохранении;
- ♦ выезд на лечение за границу наших властимущих и членов их семей, вместо вложения средств в отечественную медицину;

- ♦ деградация клинко-морфологического мышления.

Происходит трансформация клинической медицины в «бумажную». Докторам приходится часами заниматься «писаниной» в ущерб пациентам. Общедоступная медицина подменяется прибыльной. Хотя она не может и не должна быть прибыльной. Здравоохранение – служба такая же, как военная. Никто же не требует рентабельности от армии. А медицину превратили в сферу услуг – это серьезная ошибка властей. Медицинское право, деонтология и биоэтика – важнейшая триада нормативных систем регулирования отношений в сфере ОЗД в XXI веке должна стать определяющей и в российском здравоохранении [12].

#### References

1. Vorobev P. Surviving is all the more difficult. The availability of medical care in the Russian Federation reduced each year // AIF. 2015. No. 34.
2. Geltser B.I., Krivelevich E.B., Ushakov V.G. Public health of Primorsky territory (2002). Vladivostok, 2003. 235 p.
3. Zayratyants O.V., Kakturskiy L.V. Formulation and comparison of clinical and postmortem diagnosis: a guide. M.: Meditsina, 2008. 424 p.
4. Kaminskiy Yu.V. Pathologic service in the Asia-Pacific region. Vladivostok: Meditsina DV, 2004. 160 p.
5. Kaminskiy Yu.V. Clinical morphology of infectious diseases in Primorsky territory. Vladivostok: Meditsina DV, 2011. 215 p.
6. Kazantseva I.R. On the expediency of allocation categories divergence of clinical and pathologic diagnoses // Arkhiv patologii. 2007. Vol. 69, No. 6. P. 56–57.
7. The medical certificate of death / edited by Yu.V. Kaminskiy. Vladivostok: Meditsina DV, 2015. 215 p.
8. Napalkov D.A., Zhilenko A.V. Cardiac accident: clinical features, diagnosis, treatment // iDOCTOR. 2014. No. 7. P. 13–17.
9. Neprokina I.V., Kaminskiy Yu.V., Polushin O.G. Evaluation of the quality of clinical diagnosis based on the results of pathological studies // Pacific Medical Journal. 2000. No. 4. P. 76–79.
10. Paltsev M.A., Kakturskiy L.V., Zayratyants O.V. Pathologic Anatomy: National guidance // M.: GEOTAR-Media, 2011. 1260 p.
11. Paltsev M.A., Anichkov N.M. Pathologic Anatomy. M.: Meditsina, 2005. 503 p.
12. Sergeev Yu.D. Medical Law. M.: GEOTAR-Media, 2008. 777 p.
13. Forensic medicine and forensic examination: national guidance / edited by Yu.I. Pigolkin. M.: GEOTAR-Media, 2014. 740 p.
14. Timofeev I.V. The role of pathology services to ensure and improve the quality of care // Arkhiv patologii. 2015. No. 2. P. 61–66.

Поступила в редакцию 23.12.2015.

#### OUR HEALTHCARE SYSTEM: FACTS AND THOUGHTS

From VSMI/ VSMU Rector's Diary 1986–2007.

Yu.V. Kaminskiy

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Summary.** The article gives a critical analysis of healthcare system of the Russian Federation. It explains such concepts as 'iatrogenesis' and 'medical error', and the need to consider the iatrogenesis as a necessary part of treatment and diagnostic process. The author analyzing the euthanasia history brings up a question related to further intentional boost of death coming in our country and touches upon a problem of a transplantology.

**Keywords:** healthcare system, iatrogenesis, expertise.

УДК 616.002.5:614.2(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.77–81

## Оценка эффективности кадрового ресурса региональной фтизиатрической службы

Е.Б. Кривелевич<sup>1</sup>, К.И. Шахгельдян<sup>2, 3</sup>, Б.И. Гельцер<sup>1, 4</sup>, Л.В. Транковская<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),<sup>2</sup> Владивостокский государственный университет экономики и сервиса (690014, г. Владивосток, ул. Гоголя, 41),<sup>3</sup> Московский институт электронной техники (124498, г. Москва, г. Зеленоград, пл. Шокина, 1),<sup>4</sup> Дальневосточный федеральный университет (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8)

Представлены результаты анализа ресурсного обеспечения фтизиатрической службы Приморского края за 2004–2014 гг. Исследованы кадровый ресурс и коечный фонд, а также показатели их использования. Выявлено отсутствие ожидаемой зависимости между штатными должностями и населением. Рассмотрена обоснованность распределения кадрового ресурса между стационарами и амбулаторным сегментом фтизиатрической помощи и показано его смещение в сторону стационарной помощи. Определен среднегодовой темп прироста и спада основных показателей кадрового ресурса фтизиатрической службы. Выявлена негативная динамика изменений значимых показателей использования ресурса и дана оценка эффективности деятельности службы.

**Ключевые слова:** врачи-фтизиатры, стационар, амбулатория, Big Data.

Фтизиатрическая служба (ФС) занимает особое место в структуре российского здравоохранения, т.к. она нацелена на борьбу с одним из наиболее опасных социально-обусловленных заболеваний [7]. Принципиальное отличие в организации медицинской помощи данной категории больных состоит в применении системного подхода, учитывающего социальную обусловленность туберкулеза, его высокую контагиозность, тесно связанную с условиями и качеством жизни, длительность и специфичность лечения, необходимость обязательного диспансерного наблюдения за больными, высокую вероятность рецидивов заболевания, значительные социальный и экономический ущерб для государства и общества за счет потерь трудоспособности и преждевременной смерти [8]. Общепринято рассматривать туберкулез как индикатор неблагоприятных условий жизни населения [1, 4]. Большую роль в реализации стратегии по борьбе с этим заболеванием играет обеспеченность ФС подготовленными высококвалифицированными кадрами врачей, владеющими современными медицинскими технологиями [6, 10]. В России отмечается крайне сложная ситуация с обеспеченностью кадровыми ресурсами этой службы. Особую остроту приобрели проблемы не только дефицита кадров, но и возникшие в последние годы диспропорции при распределении специалистов между амбулаторным и стационарным сегментами медицинской помощи, а также соотношения между врачебным и средним медицинским персоналом. Отмечается увеличение нагрузки, неудовлетворенность пациентов и медицинских работников [3]. Это определяет необходимость многоплановых исследований по оценке комплектования и эффективности использования кадровых ресурсов врачебного и среднего медицинского персонала.

Кривелевич Евсей Бенцианович – канд. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ТГМУ; e-mail: val1952@mail.ru

В последние годы во многих направлениях экономики и социальной сферы, в том числе и в здравоохранении, наблюдается резкий рост объемов данных и потребности в их обработке и анализе. Основным подходом к обработке больших массивов данных служат технологии Big Data [9].

Цель работы состояла в оценке эффективности использования кадрового ресурса ФС Приморского края на основе современных информационных технологий.

### Материал и методы

Первичная информация о кадровых ресурсах ФС и показателях деятельности получена из электронной базы данных форм государственной статистической отчетности (ф. 8, ф. 12, ф.14, ф. 30, ф. 33) за 2004–2014 гг., представленной Приморским краевым медицинским информационно-аналитическим центром (объем – 542 тыс. записей). Для хранения данных использован сервер с двумя процессорами Intel Xeon E5-2267 под ОС Windows Server 2012 и системой управления базами данных MS SQL Server Enterprise Edition 2012. Для предварительной и комплексной обработки больших массивов данных использовались движок Elastic Search и пакет R-Studio v. 0.99.893, которые относятся к технологиям Big Data [11, 12]. При анализе применялись методы статистической обработки, включая дескриптивные статистики для эмпирических выборок, критериальную оценку эмпирического материала, анализ динамики, корреляционный анализ и метод частной корреляции.

### Результаты исследования

Приморский край относится к административным территориям с неблагоприятной ситуацией по распространенности туберкулеза и смертности от него, хотя

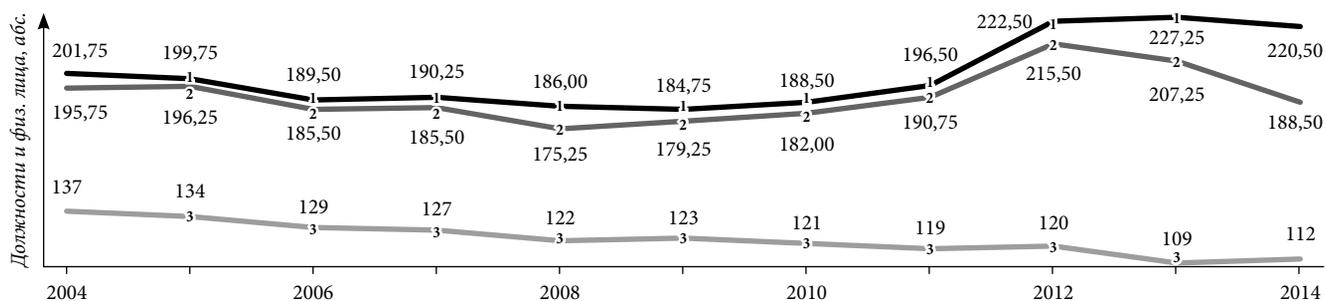


Рис. 1. Динамика изменения штатных, занятых должностей и физических лиц врачей-фтизиатров Приморского края:

1 - штатные должности, 2 - занятые должности, 3 - физические лица.

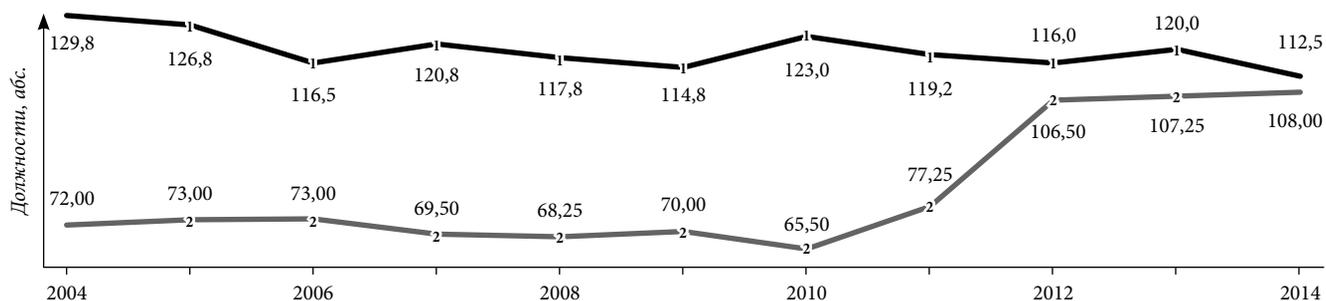


Рис. 2. Динамика изменения штатных должностей врачей-фтизиатров:

1 - амбулатории, 2 - стационары.

на протяжении всего периода наблюдения (2004–2014) отмечалось снижение этих показателей. Последнее во многом было связано с совершенствованием организационной структуры и улучшением показателей деятельности противотуберкулезных учреждений, в которых ключевая роль отводится кадрам. Это определяет необходимость углубленного анализа кадрового ресурса ФС для оценки эффективности его использования в специализированных медицинских учреждениях.

До 2009 г. количество штатных должностей врачей-фтизиатров в крае сокращалось, что в основном было обусловлено уменьшением численности населения (рис. 1). Начиная с 2010 г., наметился рост этого показателя, наиболее вероятной причиной которого стало внедрение требований порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом (утвержден приказом Министерства здравоохранения РФ № 1224н от 29.12.2010 г.), что определило введение дополнительных штатных должностей. Количество штатных должностей фтизиатров в Приморье в среднем за год увеличивалось на 1,875 ед. Их рост происходил, начиная с 2011 г., за счет врачей стационарного звена в среднем на 4,25 должности в год.

Темпы изменения занятых врачебных должностей в основном дублировали динамику утвержденных штатных должностей, что вполне закономерно в условиях дефицита кадров, когда главные врачи для выполнения плановых объемов медицинской помощи в качестве основного стимулирующего средства могут предложить врачу либо совмещение, либо совместительство по основной или смежной специальности. Это подтверждается движением числа физических лиц, которое имело стойкую тенденцию к снижению.

За анализируемый период количество фтизиатров уменьшилось на 25 человек, что привело к обратной корреляционной зависимости между физическими лицами и штатными должностями ( $r=-0,53$ ).

Число физических лиц врачей-фтизиатров сокращается намного быстрее, чем население (средний коэффициент убывания составил 3,58), а в амбулаторном звене возникло опережение также и числа штатных должностей, при этом средний коэффициент убывания составил 3,08.

Кадровые нормативы ФС рассчитываются с учетом двух линейных зависимостей: для врачей стационаров – от количества специализированных коек, для врачей амбулаторного звена – от численности населения [5]. При оценке потребности числа врачей желательно учитывать данные об уровне заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза, которые в крае среднем в 2,4 раза выше, чем в целом по стране [6].

На протяжении анализируемого периода, произошло уменьшение показателя обеспеченности врачами-фтизиатрами на 100 тыс. населения с 6,73 в 2004 г. до 5,8 в 2014 г. Соответственно, доля физических лиц врачей от числа штатных должностей уменьшилась с 67,9 % в 2004 г. до 50,8 % в 2014 г.

В сложившейся ситуации особую актуальность приобретает вопрос о рациональном распределении ограниченного кадрового ресурса между амбулаторным звеном и стационаром. До 2009 г. 64 % фтизиатров работали в амбулаторных подразделениях. Соответственно, на долю стационарной службы приходилось 36 % специалистов. К 2014 г. соотношение удельных весов врачей, работающих в амбулаториях и стационарах,

**Таблица 1**  
Кoeffициенты корреляции между числом штатных должностей, физических лиц врачей-фтизиатров и численностью населения

Показатель	Население		
	края	городское	сельское
Штатные должности	-0,45	-0,20	-0,62
Физические лица	0,93	0,89	0,96
Амбулаторные должности	0,68	0,73	0,68
Амбулаторные фтизиатры	0,39	0,51	0,55
Стационарные должности	-0,61	-0,40	-0,77
Стационарные фтизиатры	0,59	0,41	0,45

составляло уже 51 и 49%. Это произошло за счет резкого увеличения с 2011 г. штатных должностей в стационарах и постепенного неуклонного их снижения в амбулаториях (рис. 2).

Число штатных должностей и физических лиц врачей-фтизиатров в амбулаторных и стационарных подразделениях должно быть прямо пропорционально численности населения [5]. Но в реальной практике оно находилось в обратной зависимости средней силы от численности населения (табл. 1). Аналогичная зависимость установлена для штатных должностей в стационарах, в то же время для должностей врачей амбулаторного звена определена прямая связь средней силы.

Применение метода частной корреляции показало наличие сильной обратной связи ( $r=-0,72$ ) между штатными должностями и физическими лицами врачей при вычете влияния занятых должностей. Это свидетельствует о том, что руководители медицинских организаций часто не заинтересованы в полном комплектовании кадрами врачей, а за счет применения механизмов совместительства и/или совмещения повышают уровень заработной платы часто без объективной оценки трудозатрат и качества работы специалистов [2].

Анализ показателей укомплектованности и коэффциента совместительства дополнил представление о диспропорциях в распределении кадров ФС. Об этом свидетельствовало снижение как общего показателя укомплектованности с 97% в 2004 г. до 85% в 2014г., так и показателя укомплектованности физическими лицами врачей, соответственно с 68 до 51%. Динамика изменения коэффциента совместительства показывает, что на протяжении 2004–2013 гг. происходило увеличение нагрузки на врачей. В 2014 г. средний коэффциент совместительства фтизиатров составил 1,68.

Анализ среднегодовых темпов роста/снижения кадрового ресурса ФС позволил судить о миграционной активности врачебного персонала. При наличии среднегодового темпа роста числа штатных должностей (+1,875 ед.) уменьшалось число занятых должностей (-0,725 ед.) и еще больше уменьшалось число

физических лиц (-2,5 ед.). На этом фоне наглядно видна диспропорция распределения кадров между стационарным и амбулаторными звеньями службы, так называемая «внутренняя миграция». Зарегистрирован рост среднегодового темпа числа штатных должностей (+3,6 ед.) и занятых должностей (+1,95 ед.) работающих в условиях стационара, и уменьшение числа фтизиатров в условиях амбулаторного звена, соответственно: -1,725 и -2,675 ед.

Для оценки ресурсов стационарной помощи исследовали динамику обеспеченности койками. За период наблюдения их число сократилось с 7,7 до 6,3 на 10 000 населения. При этом наблюдается сильная прямая зависимость числа коек от численности населения ( $r=0,94$ ).

Несмотря на то, что штатные должности врачей в стационаре должны определяться числом коек, показатель физических лиц слабо коррелировал с количеством туберкулезных коек ( $r=0,43$ ), а штатные и занятые должности имели с последними обратную слабую зависимость: -0,47 и -0,42, соответственно.

Об использовании кадров амбулаторного звена свидетельствует показатель числа посещений на одного фтизиатра, в том числе посещений по поводу заболеваний. Об интенсивности занятости ресурсов стационаров (кадрового ресурса и коечного фонда) свидетельствует количество больных и койко-дней, приходящихся на одного врача. Так, число общих посещений в амбулаторных подразделениях ФС выросло за анализируемый период на 20%, а число посещений по поводу заболеваний – на 15,7%. Количество посещений на одного врача в Приморском крае превосходило российские нормативы в 1,5 раза.

Анализ взаимосвязей между кадровым ресурсом амбулаторного звена и показателями его использования продемонстрировал наличие прямой, средней силы связи между числом посещений по болезни и числом фтизиатров ( $r=0,51$ ), но при этом увеличение нагрузки на врача через совместительство не приводило к увеличению численности принятых им пациентов (табл. 2). В остальных случаях объем работы в амбулатории не зависел от кадрового ресурса. Это означает, что фтизиатры в амбулаториях не могут принять большее число пациентов и работают при максимально возможной нагрузке.

Так как количество специализированных туберкулезных коек сократилось, уменьшилось и число больных, пролеченных на этих койках. Снижение

**Таблица 2**  
Кoeffициент корреляции между посещениями и врачебным кадровым ресурсом амбулаторных подразделений

Посещения	Должности		Физические лица	Кoeffициент совместительства
	штатные	занятые		
Общие	0,37	0,21	0,38	-0,34
По болезни	0,37	0,17	0,51	-0,52

Таблица 3

Коэффициент корреляции между показателями использования ресурсов стационара и кадровым ресурсом

Количество	Должности		Физические лица	Коэффициент совместительства
	штатные	занятые		
Коек	-0,47	-0,42	0,44	-0,57
Больных	-0,67	-0,58	0,21	-0,55
Койко-дней	-0,46	-0,39	0,43	-0,54

показателей здесь составило 22–23 %. Аналогично сократилось и общее количество койко-дней. Корреляция между этими тремя показателями равнялась 0,90–0,97 и подтвердила сильную обусловленность количества больных, пролеченных в стационаре, и проведенных ими койко-дней количеством фтизиатрических коек. При этом нагрузка на одного врача в стационаре по количеству пролеченных больных за анализируемый период изменялась в диапазоне от 89 до 150 человек в год. В 2014 г. количество больных составило 99,7 на одного врача стационара. Оборот коек в крае был максимально высоким и оставался таким на протяжении всего периода наблюдения: туберкулезная койка в среднем функционировала 339 дней в году.

Уменьшение объема оказанной в стационаре фтизиатрической помощи, ввиду сокращения количества коек, происходило на фоне роста коэффициента совместительства и приводило к средней обратной зависимости последнего со всеми показателями объема стационарной помощи (табл. 3). Кроме того, выявлена средняя обратная корреляция этого параметра с показателями объема оказанной фтизиатрической помощи в стационаре.

Отток кадров из ФС имеет еще один негативный аспект – их старение. По данным формы 30, за 2014 г. в противотуберкулезных медицинских организациях Приморья удельный вес врачей в возрасте до 36 лет был всего 2 %, 36–45 лет – 17,3 %, 46–50 лет – 10 %, 51–55 лет – 18,3 %, 56–60 лет – 19,1 %, 61 года и старше – 33,6 %. Таким образом, учитывая, что среди врачей по половому составу преобладают женщины, мы можем говорить о том, что более 50 % врачей-фтизиатров – это лица пенсионного возраста.

#### Обсуждение полученных данных

Эффективность использования кадрового ресурса фтизиатрической службы во многом зависит от качества планирования деятельности врачей, рациональной организации их труда и индикаторов конечных показателей. Результаты наших исследований отражают наличие ряда проблем, снижающих результативность управления фтизиатрической службой. Одной из них является дефицит врачебных кадров в амбулаторном звене, что привело к увеличению нагрузки на физическое лицо за анализируемый период на 20 %.

В то же время в условиях противотуберкулезного стационара эта нагрузка снизилась на 15 %. При планировании кадрового обеспечения имеет смысл учитывать уровни распространенности туберкулеза, что позволило бы ввести корректирующие коэффициенты [6]. Кроме того, важным элементом планирования кадрового ресурса является его сбалансированное распределение между амбулаторно-поликлиническим и стационарным звеньями. В рамках стратегического планирования развития ФС необходимо особое внимание обратить на привлечение и подготовку молодых специалистов и разработку мер по их закреплению на местах.

#### Заключение

Результаты нашей работы подтверждают необходимость проведения углубленных исследований по анализу кадрового ресурса всех профилей медицинской деятельности с применением широкого спектра статистических методов. На их основе должны быть разработаны дополнения и изменения в региональные программы развития здравоохранения и обеспечено их эффективное выполнение.

#### References

1. Almitova R.A. Prediction of lung TB according to medical and social risk factors // Organization and Management of Health. 2004. No. 1. P. 29–33.
2. Volkova M.V., Shakhgeldyan K.I., Geltser B.I. [et al.]. Analysis of personnel resources of the health system of Primorsky territory // Pacific Medical Journal. 2016. No. 3. P. 52–56.
3. Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Son I.M. [et al.]. The epidemiological situation of tuberculosis and the organization of TB care to the population of Moscow. M.: MNPTSBT, 2001. 212 p.
4. Lopakov K.V., Sabgayda T.P., Popov S.A. New integral indicator 'Epidemiological potential of tuberculosis' // Social aspects of population health. 2009. No. 1. P. 4.
5. Nechaeva O.B. Staffing of TB control activities in the Russian Federation. URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy\\_konferencii\\_i\\_seminarov/2010/po\\_k](http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/po_k) (date of access: 07.27.2016).
6. Skachkova E.I., Mazharov V.N., Lopakov K.V. [et al.]. Staffing of TB control activities in the Russian Federation in 2011. // Social aspects of population health. 2010. Vol.13. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/181/27/lang/ru/> (date of access 07.27.2016).
7. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014: analytical review of statistical data used in the Russian Federation and worldwide. M., 2015. URL: <https://yadi.sk/i/zrwSLWSFnrh5Y> (date of access: 07.27.2016).
8. Schepin O.P., Medik V.A. Public health and healthcare: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2011. 592 p.
9. Andreu-Perez J., Poon C., Merrifield R. [et al.]. Big Data for health // IEEE Journal of biomedical and health informatics. 2015. Vol. 19, No. 4. P. 1193–1208.
10. Bossert T., Bärnighausen T., Bowser D. [et al.]. Assessing financing, education, management and policy context for strategic planning for human resources in health. URL: [http://who.int/publications/list/hrh\\_9789244547311/ru/](http://who.int/publications/list/hrh_9789244547311/ru/) (дата обращения: 27.07.2016).
11. Elastic. We're About Data. URL: <https://www.elastic.co/> (date of access: 27.07.2016).
12. RStudio. URL: <https://www.rstudio.com/> (date of access: 27.07.2016).

Поступила в редакцию 18.09.2016.

## THE HUMAN RESOURCES ALLOCATION OF THE REGIONAL TUBERCULOSIS SERVICE

E.B. Krivelevich<sup>1</sup>, K.I. Shakhgeldyan<sup>2,3</sup>, B.I. Geltser<sup>1,4</sup>, L.V. Trankovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Vladivostok State University of Economics and Service (41 Gogolya St. Vladivostok 690014 Russian Federation), <sup>3</sup> National Research University of Electronic Technology (1 Shokin Sq. Zelenograd, Moscow 124498 Russian Federation), <sup>4</sup> Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Objective.** The study objective is to assess the allocation of human resources management of the tuberculosis service in Primorsky territory using modern information technologies Big Data.

**Methods.** Primary information about human resources of the tuberculosis service obtained from the data of the state statistical reporting during 2000–2014. Processing was performed in the R-Studio.

**Results.** The number of full-time positions of TB specialist in Primorsky territory increased by 1.875 units, whereas the number of population decreased by 2.5 units ( $r=-0,53$ ). The number of TB specialists grew down much faster than the number of population (average rate of decrease – 3.58). The rate of TB-specialists per 100 hundred of population reduced from 6.73 to 5.8. The to-

tal number of full-time positions was inversely proportional to the average number of the population. The analysis of the staffing level and the rate of part-time positions completes the vision of disproportions in human resources allocation. The dynamics of the rate of part-time positions shows that during 2004–2013 the duties of physicians increased. The number of specialized beds per 10 000 of population reduced from 7.7 to 6.3. The total number of visits to TB specialists grew up on 20%, and the number of visits caused by a disease grew up on 15.7%. TB specialists could not take more patients in outpatient clinics and worked at the maximum possible load.

**Conclusions.** The results of our research indicate a range of problems impairing the tuberculosis service management. The one of them is a shortage of specialists in outpatient units that lead to the increased load per one physician by 20%. Meanwhile in TB inpatients hospitals the load decreased by 15%. It is necessary to conduct the in-depth study of human resources of all medicinal specialists using wide range of statistical methods. On this basis, should be developed additions and changes in the regional health development programs and should be ensured their effective implementation.

**Keywords:** TB specialists, inpatient hospital, outpatient clinic, Big Data.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 77–81.

УДК 616.711-007.55-053.2-089-085.8

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.81-83

## Опыт физической реабилитации детей после оперативного лечения сколиоза

Л.Г. Волчкович, М.В. Кибасова, Т.В. Косянчук

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича 30/37)

Проведен сравнительный анализ эффективности реабилитационных программ в зависимости от сроков их применения при хирургическом лечении сколиоза у детей. Наиболее выраженная динамика снижения степени болевого синдрома, заживления операционной раны, увеличение статической выносливости мышц и расширение двигательной активности, а также отсутствие послеоперационных осложнений отмечены у пациентов с предоперационной подготовкой физическими факторами и ранним началом реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** высокотехнологическая медицинская помощь, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия.

Особое место в ортопедической патологии занимают такое тяжелое заболевание как сколиоз и его последствия в виде сколиотической болезни, при которой развивается грубая, уродующая тело деформация, страдает бронхолегочная, сердечно-сосудистая и центральная нервная системы [7]. Все это служит причиной тяжелых физических и моральных страданий и приводит к ранней инвалидизации больных и, как следствие, – к проблемам социальной адаптации и профессиональной ориентации. Лечение и реабилитация больных сколиозом является многоплановой медико-социальной проблемой. Коррекции деформации позвоночника тяжелой степени можно достигнуть только хирургическими техниками [2].

Развитие детской ортопедии и травматологии в Приморском крае обуславливает поиск наиболее рациональных методов подготовки больных к операции и быстрейшей их реабилитации. С появлением современного физиотерапевтического оборудования расширились и возможности применения физиолечения на

всех стадиях травматического повреждения, а также в период реабилитации и предоперационной подготовки пациентов.

С 2009 г. ККЦСВМП работает по программе высокотехнологичной медицинской помощи. В рамках этой программы на базе детского хирургического отделения выполняются операции на позвоночнике при сколиозе. Но успех любого хирургического вмешательства зависит и от своевременной реабилитации. Цель настоящей работы – сравнительный анализ динамики восстановления больных в разные сроки после оперативного лечения сколиоза с применением комплексных методов физической реабилитации.

### Материал и методы

С 2009 по 2015 г. на базе отделения восстановительного лечения ККЦСВМП пролечен 71 пациент в возрасте от 10 до 17 лет (41 девочка и 30 мальчиков). В возрастную группу до 10 лет вошли 6, от 11 до 12 лет – 8, от 13 до 14 лет – 21 и от 15 до 17 лет – 33 человека. Во всех возрастных категориях преобладали девочки – 1,5:1.

Волчкович Лариса Григорьевна – зав. отделением восстановительного лечения ККЦСВМП; e-mail: lgchaika@mail.ru

В ККЦСВМП разработаны реабилитационные программы для пациентов со сколиозом на всех этапах лечения: предоперационной подготовки, раннего послеоперационного периода (с первых суток после операции в палате реанимации) и далее – до выписки из стационара. В программу реабилитации были включены дети с идиопатическими прогрессирующими формами заболевания III–IV степени с S-образными и грудно-поясничными деформациями. Использовались такие методы реабилитации, как лечебная физкультура (ЛФК), массаж, аппаратные физиотерапевтические процедуры.

В программу реабилитации в предоперационный период включались общеукрепляющая и дыхательная гимнастика, корригирующие и деторсионные упражнения, массаж мышц спины, грудной клетки и живота, а также аппаратные физиотерапевтические процедуры, такие как транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), амплипульс-терапия, ультразвуковая терапия в импульсном режиме, электрофорез с органо-минеральными салфетками «Соленое озеро» (на основе иловой сульфидной грязи из соленых озер Сибири), с полиминеральными салфетками на основе природной подземной йодобромной воды, а также ультратонотерапия и дарсонвализация мышц спины.

В послеоперационном периоде реабилитация проводилась у постели больного (в палатах интенсивной терапии и хирургического отделения). При этом использовались процедуры ЛФК малой и средней интенсивности. Включались упражнения для мелких и средних мышечных групп, изометрические упражнения, дыхательная гимнастика, повороты в постели, массаж мышц нижних конечностей. Проводились низкочастотная магнитотерапия, магнитотерапия бегущим импульсным магнитным полем, инфракрасная лазеротерапия, ТЭС-терапия, ультрафиолетовое облучение операционной раны. С 8-х суток после вмешательства к лечебному комплексу подключались электростимуляция мышц спины и нижних конечностей и крайне-высокочастотная терапия (КВЧ-терапия).

В зависимости от сроков начала комплексной реабилитации пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – 33 пациента с предоперационной подготовкой и ранней реабилитацией (с 1-х суток после операции);

2-я группа – 25 пациентов без предоперационной подготовки, но с началом реабилитационных мероприятий на 1–2-е сутки после операции;

3-я группа – 13 пациентов без предоперационной подготовки и с поздними сроками (на 6–7-е сутки) начала физической реабилитации.

Курс предоперационной подготовки состоял из 10 физиотерапевтических процедур, массажа и ЛФК. Курс физической реабилитации в послеоперационный период включал 20 процедур. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- 1) выраженность болевого синдрома (по 4-балльной вербальной рейтинговой шкале оценки боли) [6];
- 2) состояние операционной раны и сроки ее заживления;

3) статическая выносливость мышц спины определялась (на 10-е и 20-е сутки после операции) по функциональной пробе – подъем и удержание на весу верхней и нижней частей туловища в положении на животе с вытянутыми вперед руками, результат оценивался в секундах;

4) наличие послеоперационных осложнений (пневмония, атония или парез кишечника, парез нижних конечностей, тромбозы).

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением средних арифметических значений ( $M$ ) и средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). Оценку достоверности и значимости различий осуществляли по критерию Стьюдента.

#### Результаты исследования

Тяжелые послеоперационные осложнения, такие как тромбозы и несостоятельность послеоперационного шва, не зарегистрированы. У пациентов уменьшался болевой синдром, увеличивались статическая выносливость мышц спины и объем движений в конечностях, улучшалось общее состояние. На 1–2-е сутки послеоперационного периода в 1-й и 2-й группах значимых различий в выраженности болевого синдрома не отмечалось:  $2,2 \pm 0,04$  и  $2,4 \pm 0,05$  балла в среднем, соответственно. В 3-й группе этот показатель ( $3,0 \pm 0,01$  балла) существенно отличался. С увеличением длительности послеоперационного периода различия между группами нарастали. Болевой синдром полностью купировался у пациентов 1-й группы к 5–6-м, у пациентов 2-й группы – к 7–8-м, а у пациентов 3-й группы к 9–10-м суткам послеоперационного периода. Формирование полноценных послеоперационных рубцов в 1-й группе происходило к 3–4-м, во 2-й группе – к 5–6-м суткам. В 3-й группе на 5-е сутки отмечалась вялая регенерация с явлениями трансудации, а полноценное заживление регистрировалось только на 8-е сутки (табл.).

Статическая выносливость мышц спины на 10-е сутки в 1-й и 2-й группах достоверно различалась на 20-е сутки. В 3-й группе эти показатели во все периоды наблюдения значимо отличались от показателей 1-й и 2-й групп. В 3-й группе также были диагностированы послеоперационные осложнения (чего не наблюдалось у других пациентов): парез нижних

**Таблица**  
Эффективность послеоперационной реабилитации детей со сколиозом

Группа	Продолжительность болевого синдрома, дни	Срок заживления операционной раны, дни	Статическая выносливость мышц, с		Осложнения, %
			на 10-й день	на 20-й день	
1-я	$5,51 \pm 0,17$	$3,75 \pm 0,17$	$10,0 \pm 0,1$	$25,0 \pm 0,2$	–
2-я	$7,52 \pm 0,20$	$5,80 \pm 0,20$	$6,6 \pm 0,1$	$20,0 \pm 0,2$	–
3-я	$9,54 \pm 0,27$	$8,61 \pm 0,27$	$3,0 \pm 0,1$	$15,0 \pm 0,4$	69,2

конечностей – 2 случая, атония кишечника – 5 случаев, пневмония – 2 случая (табл.).

#### Обсуждение полученных данных

Наиболее выраженная положительная динамика и максимальная эффективность реабилитационных мероприятий отмечены у представителей 1-й группы пациентов, где все клинические показатели нормализовались к 10-му дню, и быстрее восстанавливалась статическая выносливость мышц спины. Эффективность реабилитации физическими факторами в 3-й группе была ниже, о чем свидетельствовали динамика выраженности болевого синдрома, медленное восстановление статической выносливости мышц а также более поздние сроки заживления операционной раны.

Комплексная послеоперационная реабилитация физическими факторами играет важную роль в процессе лечения тяжелых форм сколиоза. Функциональная физическая нагрузка (физические упражнения и массаж) приводит к возрастанию афферентации с работающих мышц и суставов, повышению возбудимости симпатико-адреналовой системы, увеличению уровня катехоламинов в крови, усилению поступления глюкозы из депо в кровь, активации ферментативного расщепления аденозинмонофосфата [3]. Происходит местная мышечная вазодилатация, увеличивается утилизация глюкозы из крови и расщепление гликогена в мышечных волокнах. Активируется анаэробный гликолиз, снижается накопление в мышцах лактата и пирувата, ацетил-коэнзима А, подавляется ацидоз [4]. Кроме того, усиливаются нервно-трофические влияния на мышцы, синтез миофибриллярных белков, возрастает мощность энергетических систем анаэробного и аэробного синтеза макроэргов. Лучше сохраняется баланс аденозинтрифосфата в мышечных волокнах, наблюдается увеличение их размеров и более высокая работоспособность мышц [9].

Применение ТЭС-терапии в дооперационный период стимулирует выработку энкефалина, бета-эндорфина, D-фенилаланина в спинномозговой жидкости и в крови. За счет активации антиноцицептивной системы, серотонинергических, холинергических и ГАМК-эргических структур происходит блокада восходящих болевых импульсов. Эндогенные опиоидные пептиды, вырабатываемые при курсовом применении транскраниальной электростимуляции, воздействуя на гипоталамус и другие структуры лимбической системы, стимулируют клеточный иммунитет и тем самым снижают риск послеоперационных септических осложнений [8]. Лазеротерапия в предоперационном периоде способствует профилактике инфицирования операционной раны, активирует выработку аденилатциклазы, фосфодиэстеразы и кальций-зависимые процессы, улучшает местное кровообращение и обмен, что стабилизирует течение всего послеоперационного периода, снижая вероятность осложнений [5]. При-

менение таких амплипульс- и КВЧ-терапии устраняет дезадаптацию вегетотрофического обеспечения нижних конечностей [1, 6].

#### Заключение

Физические факторы реабилитации оказывают непосредственное воздействие как на нервные, так и на гуморальные механизмы, улучшая состояние нервной системы, деятельность аппарата дыхания и кровообращения, укрепляют поперечнополосатую и гладкую мускулатуру, что обосновывает их применение в ранние периоды после оперативного лечения тяжелых форм сколиоза. Применение комплексных реабилитационных программ имеет ключевое значение для профилактики тяжелых послеоперационных осложнений и успешной физической и социальной адаптации детей со сколиотической болезнью.

#### References

1. Brekhov E.I., Buylin V.A., Moskvina S.V. Theory and practice of short-wave laser therapy. M.: Triada, 2007. 159 p.
2. Dudin M.G., Pinchuk D.Yu. The central nervous system and the idiopathic scoliosis. StP.: Chelovek, 2011. 320 p.
3. Epifanov V.A., Epifanov A.V. Rehabilitation in traumatology and orthopedics. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 p.
4. Epifanov V.A., Epifanov A.V. The remedial treatment of injuries of the locomotor system. M.: KMK, 2009. 480 p.
5. Moskvina S.V., Achilov A.A. Laser therapy 'Matrix'. M.: Triada, 2009. 151 p.
6. Ordynskaya T.A., Poruchikov P.V., Ordynskiy V.F. Wave therapy. M.: Eksmo, 2008. 493 p.
7. Pediatric orthopaedics and traumatology / edited by M.V. Volkov and G.M. Ter-Egiazarov. M.: Meditsina, 1983. 461 p.
8. Ulaschik V.S. Physiotherapy. The newest methods and technologies. Minsk: Knizhny dom, 2013. 448 p.
9. Physical and remedial medicine: national guidance / edited by G.N. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2016. 668 p.

Поступила в редакцию 01.07.2016.

#### EXPERIENCE OF PHYSICAL REHABILITATION OF CHILDREN AFTER SURGICAL TREATMENT OF SCOLIOSIS

L.G. Volkovich, M.V. Kibasova, T.V. Kosyanchuk  
Regional Clinical Center of Specialized Medical Care (30/37 Uboresvich St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Objective.** Treatment and rehabilitation of patients with scoliosis is an extensive medical and social problem. With the advent of modern physical therapy equipment and the possibility of the use of physiotherapy in all stages of scoliotic damage widened. **Methods.** It was conducted a comparative analysis of the effectiveness of rehabilitation programs depending on the timing of their application in the preoperative and postoperative treatment of scoliosis in 71 patients aged 10–17 years. We assessed the degree of severity of pain, postoperative wound state, static muscle endurance, postoperative complications.

**Results.** The most obvious decrease in the dynamics of the degree of pain, healing of the wound and static muscle endurance was observed in patients with preoperative preparation of physical factors, as well as the early onset of rehabilitation (1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> postoperative day).

**Conclusions.** The use of complex rehabilitation programs is especially important for the prevention of severe postoperative complications and successful physical and social adaptation of children with scoliosis.

**Keywords:** high-tech medical care, remedial exercises, massage, physical therapy.

УДК 615:338.46

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.84-87

## Клинико-экономический анализ номенклатуры лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан

Е.С. Манеева, Е.В. Елисеева

*Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)*

Проведен клинико-экономический анализ номенклатуры лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан Приморского края, с целью мониторинга рациональности закупок и анализа их на предмет соответствия перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Применен ABC/VEN-анализ. Установлено, что экономия, которую в себе несет принятие распоряжения Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р, составила 1 676 811,40 руб. за счет уменьшения закупок лекарств с низкой или недоказанной терапевтической эффективностью.

**Ключевые слова:** ABC/VEN-анализ; рациональное использование лекарственных препаратов.

Вопросы рационального использования лекарственных препаратов (ЛП) и целесообразность их закупок для льготного обеспечения отдельных категорий граждан являются весьма актуальными для практического здравоохранения России. Реализация программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами позволяет пациентам получить доступ к современной лекарственной помощи для терапии социально значимых хронических заболеваний. В начале действия программы все усилия ее организаторов были направлены на формирование структуры, определение места каждого из участников, составление регистра льготников. В процессе работы учились все: льготные категории граждан (пациенты) – понимать, какие преимущества дает им программа; фармпроизводители и дистрибьюторы лекарств – планировать производство и поставки; врачи – рационально назначать ЛП и выписывать рецепты; аптеки – работать с новыми рецептами и правильно отпускать товар; фонды обязательного медицинского страхования – проводить экспертизу назначений и осуществлять взаиморасчеты за поставку лекарств [10].

В последующие годы совершенствовалась нормативно-правовая база обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми ЛП. Несколько раз пересматривался перечень отпускаемых по льготным рецептам лекарственных средств. 18 сентября 2006 г. вышел приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 665 «Об утверждении перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи». 10 ноября 2011 г. издан приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 1340-н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18 сентября 2006

года № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи». Наименование Приказа № 1340-н изложено в следующей редакции: «Об утверждении перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» с публикацией перечня в приложении к этому приказу.

Несмотря на определенные положительные изменения в системе льготного обеспечения, сохраняются существенные несовершенства, связанные с нерациональным использованием лекарств. Многочисленные исследования показывают, что наряду с применением ЛП, эффективность и безопасность которых проверена в мировых широкомасштабных исследованиях и соответствует принципам доказательной медицины, нередки и ошибки фармакотерапии [2, 5]. Возрастающее потребление лекарств становится нормой жизни общества – доля медикаментозной терапии в лечебных мероприятиях доходит до 95 %. Структура потребления лекарств имеет далеко не оптимальный характер. Осложнения, связанные с побочными эффектами фармакотерапии, исчисляются сотнями тысяч и зачастую связаны с нерациональным использованием ЛП. Для врачей лечебных специальностей первичного звена – основных участников программы – актуально формирование осознанного и рационального отношения к назначению лекарств с целью предупреждения медицинских ошибок [4, 6, 15].

Причинами большинства осложнений, связанных с нерациональной фармакотерапией, являются нарушения предписаний в инструкции (назначение off-label), полипрагмазия, развитие неблагоприятных побочных реакций, неэффективность ЛП, использование лекарств с недоказанной эффективностью [7–9].

## Материалы и методы

Целью нашего исследования стал клинико-экономический анализ номенклатуры ЛП, закупленных по программе обеспечения отдельных категорий граждан Приморского края необходимыми лекарственными средствами в 2014 г.

Задачами, которые мы поставили перед собой, стали мониторинг рациональности номенклатуры ЛП, закупленных по программе, и анализ номенклатуры на предмет соответствия перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (прил. № 2 к распоряжению Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р).

Для мониторинга за конкретный период времени (2014 год), применялся ABC/VEN-анализ, который позволяет изучить структуру лекарственных закупок и оптимизировать фармакотерапию [1]. Этот метод представляет собой два связанных между собой вида исследования, необходимых для полноценной ретроспективной оценки. ABC-анализ проводился по трем группам (классам) ЛП – А, В и С – в соответствии с их фактическим потреблением за указанный период [12]: Класс А – 10–20 % наименований ЛП, на которые расходуется 70–80 % бюджета.

Класс В – 10–20 % наименований ЛП, на которые расходуется 15–20 % бюджета.

Класс С – 60–80 % наименований ЛП, на которые расходуется не более 5–10 % бюджета.

ABC-анализ проводили совместно с VEN-анализом, на который был сделан основной акцент нашего исследования, что позволило оценить рациональность расходования финансовых средств на приоритетные ЛП. Все закупленные препараты ранжированы на три класса: V (vital – жизненно важные), E (essential – необходимые) и N (non-essential – второстепенные) [1, 12, 13]: Класс V – ЛП, необходимые для спасения жизни (например, вакцины, антибиотики, тромболитики), постоянно требующиеся для поддержания жизни (например, инсулины, глюкокортикостероиды, β-адреноблокаторы), а также те, после прекращения приема которых развивается синдром отмены.

Класс E – ЛП, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний.

Класс N – ЛП для лечения нетяжелых заболеваний, препараты с сомнительной эффективностью, дорогостоящие с симптоматическими показаниями.

Определение приоритетных лекарств при VEN-анализе осуществляли на основании критериев и перечня необходимых лекарственных средств ВОЗ и федерального перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [2, 13].

## Результаты исследования

ABC-анализ: на 25 препаратов класса А было израсходовано 80 %, на 42 препарата класса В – 15 %, на 83 препарата класса С – 5 % общих затрат финансовых

средств. VEN-анализ: из 150 препаратов в класс V вошло 112 (74,7 %), в класс E – 25 (16,7 %) и в класс N – 13 (8,6 %) наименований.

В структуре класса А из 25 ЛП 24 (96 %) относились к классу V по критериям VEN-анализа и только один препарат – к классу E. В классе В из 42 препаратов 33 (78,6 %) принадлежали к классу V, 5 (11,9 %) – к классу E и только 4 (9,5 %) – к классу N. В классе С из 83 препаратов 55 (66,3 %) относились к классу V, 19 (22,9 %) – к классу E и 9 (10,8 %) – к классу N.

Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (до 2011 г. – жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств) содержит номенклатуру лекарств под международными непатентованными наименованиями (МНН) и охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий. Из данного перечня в 2014 г. исключены три-метазидин, левоментола раствор в ментил изовалерате, пентоксифиллин, бенциклан, диосмин, гесперидин + диосмин, троксерутин, гендевит, лизаты бактерий и микроорганизмов, γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + хмеля соплодий масло + этилбромизовалерианат мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат, гопантенная кислота, циннаризин, азапентацен, метилэтилпиридинол и таурин. Данные препараты отнесены к классу N по методике

Таблица 1

ЛП класса N, закупленные согласно перечню Минздрава соцразвития от 2006 г. (с изменениями от 2011 г.)

МНН	Общая стоимость, руб.
ГК + ЭФ <sup>1</sup>	1 554 273,73
Тиоктовая кислота <sup>2</sup>	1 525 184,91
Азапентацен <sup>3</sup>	1 174 743,27
Церебролизин <sup>4</sup>	656 742,00
Винпоцетин <sup>5</sup>	402 018,00
Триметазидин <sup>6</sup>	363 893,34
Пирацетам <sup>7</sup>	239 800,00
Гопантенная кислота <sup>8</sup>	126 946,99
ЭМГП сукцинат <sup>9</sup>	116 200,00
Метилэтилпиридинол <sup>10</sup>	6 227,80
Циннаризин <sup>11</sup>	5 000,00
<i>Итого:</i>	6 171 030,04

Здесь и в табл. 2:

<sup>1</sup> Глицерризиновая кислота + эссенциальные фосфолипиды, торговое наименование «Фосфоглив».

<sup>2</sup> Торговые наименования: «Тиоктовая кислота», «Нейролипон», «Тиолепта», «Октолипен».

<sup>3</sup> Торговое наименование «Квинакс».

<sup>4</sup> Торговое наименование «Церебролизин».

<sup>5</sup> Торговые наименования: «Винпоцетин», «Винпоцетин-форте».

<sup>6</sup> Торговое наименование «Триметазидин».

<sup>7</sup> Торговые наименования: «Пирацетам», «Пирацетам Оболенское».

<sup>8</sup> Торговое наименование «Кальция гопантенат».

<sup>9</sup> Этилметилгидроксипиридина сукцинат, торговое наименование «Мексиприм».

<sup>10</sup> Торговое наименование «Эмокси-оптик» (глазные капли).

<sup>11</sup> Торговое наименование «Циннаризин».

Таблица 2

ЛП класса N, закупленные согласно перечню  
Минздравоохранения от 2014 г.

МНН	Общая стоимость, руб.
ГК + ЭФ	1 554 273,73
Тиоктовая кислота	1 525 184,91
Церебролизин	656 742,00
Винпоцетин	402 018,00
Пирацетам	239 800,00
ЭПГМ сукцинат	116 200,00
<i>Итого:</i>	4494 218,64

VEN-анализа (второстепенные). В табл. 1 представлена номенклатура ЛП класса N, закупка которых осуществлена согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.11.2011 г. № 1340н. Для сравнения приведен список ЛП, закупленных согласно перечню лекарственных препаратов для медицинского применения приложения № 2 к распоряжению Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р (табл. 2). Экономия, которую несет в себе принятое распоряжение правительства, составляет 1 676 811,40 руб. за счет уменьшения количества ЛП с низкой или недоказанной терапевтической эффективностью [3, 11, 14].

#### Обсуждение полученных данных

Результаты клинко-экономического анализа позволяют проанализировать номенклатуру лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан и определить приоритетные направления финансовых расходов. Мониторинг рациональности лекарственных закупок по программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами в 2014 году показал, что их структура рациональна, а целесообразность расходования финансовых средств высока.

Анализ номенклатуры закупок на предмет соответствия перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов от 2014 г. показал, что пересмотр приказа № 665 позволил исключить 17 ЛП из класса второстепенных (N). Клинических свидетельств их эффективности и безопасности, по результатам рандомизированных контролируемых исследований, при большинстве показаний не обнаружено. Распоряжение Правительства РФ № 2782-р несет в себе достаточно высокую экономию финансовых средств за счет исключения ряда препаратов с низкой или недоказанной терапевтической эффективностью.

#### Заключение

Целесообразность расходования финансовых средств и приоритет жизненно важных ЛП продиктован

принципами доказательной медицины, разрабатываемой наиболее эффективные, безопасные и экономичные современные терапевтические стратегии, способствуя рациональному выбору лекарств в каждом конкретном клиническом случае. Пересмотр приказа № 665 Министерства здравоохранения и социального развития и распоряжение Правительства РФ № 2782-р позволят в будущем экономить финансовые средства за счет отказа от лекарств с недоказанной эффективностью и направить средства на высокоэффективные и безопасные препараты.

Данные проведенного клинко-экономического анализа будут способствовать оптимизации процесса принятия решений в области льготного лекарственного обеспечения и могут быть востребованы в процессе формирования и коррекции перечня ЛП, предназначенных для отпуска льготным категориям граждан с целью улучшения качества медицинской помощи. Все эти меры помогут предотвратить тяжелые осложнения социально значимых заболеваний, длительные госпитализации, число вызовов скорой медицинской помощи к хроническим пациентам и самое главное – снизить смертность.

#### References

1. Vorobev P.A. Modeling in the clinical and economic analysis // Glavvrach. 2005. No. 11. P. 38–45.
2. Eliseeva E.V. Rational use of drugs: guidelines for physicians. Vladivostok: Meditsina DV, 2010. 70 p.
3. Eliseeva E.V., Kropotov A.V., Dyuyzen I.V. Clinical pharmacology of neurotropic drugs: textbook. Vladivostok: Meditsina DV, 2015. 152 p.
4. Eliseeva E.V., Khotimchenko Yu.S., Kropotov A.V. 15 years of clinical pharmacology in Primorsky territory // Pacific Medical Journal. 2013. No. 2. P. 5–8.
5. Eliseeva E.V., Shmykova I.I., Gaynullina Yu.I. [et al.]. Service of clinical pharmacology as a guarantor of the efficient and safe use of medicines // Pacific Medical Journal. 2008. No. 3. P. 92–94.
6. Eliseeva E.V., Shmykova I.I., Sedykh T.N. [et al.]. Postgraduate stage training of doctors at the Department of Clinical Pharmacology of VSMU: organizational, methodological and clinical aspects // Pacific Medical Journal. 2007. No. 2. P. 70–72.
7. Zagorodnikova K.A. Monitoring the safety of medicines in the world – methodological approaches // Pacific Medical Journal. 2015. No. 2. P. 11–15.
8. Maksimova T.M., Lushkina N.P., Alekseeva N.Yu. [et al.]. Evaluation of drug therapy in the treatment of hypertension in a hospital // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2015. No. 1. P. 14–18.
9. Rostova N.B., Kudryashova A.I. WHO advice for the rational drug use // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2015. No. 3. P. 29–32.
10. Solodovnikov V.V., Gaynullina Yu.I., Eliseeva E.V., Preobrazhenskaya O.V. Reimbursement program: guidelines for physicians. Vladivostok: Meditsina DV, 2007. 107 p.
11. Drug handbook of the Formulary committee. URL: <http://rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db2&cmd=list&simbol=%C0> (date of access: 02.18.2016).
12. Frolov M.Yu., Barkanova O.N., Shatalova O.V. The methodology of the ABC VEN-analysis // Lekarstvenyi vestnik. 2012. No. 6. P. 3–6.
13. Yakusheva E.N. Optimization of selection of drugs in the formulary lists on the basis of harmonization of regulations, clinical and pharmacological and pharmacoeconomic analysis: thesis abstract, MD. Smolensk, 2009. 48 p.

14. Ziganshina L.E., Abakumova T. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // Cochrane Database Systematic Review. 2015. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083192](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083192) (дата обращения: 18.02.2016).
15. Soleymani F., Abdollahi M. Management information system in promoting rational drug use // International Journal of Pharmacology. 2012. Vol. 8, No. 6. P. 586–589.

Поступила в редакцию 07.03.2016.

#### CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE MEDICINAL NOMENCLATURE FOR PREFERENTIAL CATEGORIES OF CITIZENS

E.S. Maneeva, E.V. Eliseeva

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Objective.** In the article we presented the dates of Clinical and Economic Analysis of the medicinal nomenclature for preferential categories of citizens who need of social support.

**Methods.** The aim of our study is to analyse the rationality of medicinal structure and to compare it with The List of Vital and Necessary Medicines of Russian Federation. We studied the structure of medicinal purchases with the help of ABC VEN-analysis. We accentuated VEN-analysis that evaluated expenses for significant medicines.

**Results.** The study has demonstrated that 112 from 150 medicines (74,7%) were attributed to class V (vital medicines) by VEN-analysis, 25 from 150 medicines (16,7%) were attributed to class E (essential medicines) and only 13 from 150 medicines (8,6%) were attributed to class N (non-essential medicines). In the analysis of the range of medicinal nomenclature for compliance with the List of Vital and Essential Medicines in accordance with Annex № 2 to the Order of the Government of the Russian Federation dated 30 December 2014 No. 2782-r found that savings, which in itself carries the adoption of the order of 1,676,811.40 rubles by reducing the number of medicines with low or unproven therapeutic efficacy.

**Conclusions.** According to our research the medicinal nomenclature was rational. The feasibility of utilization of financial resources and the priority of vital medicines is dictated by the principles of evidence-based medicine, contributing to a rational choice of medicines in each clinical case. Accepted Government Decree № 2782-r will in the future save money by avoiding medicines with unproven efficacy and direct means for highly efficient and safe medicines.

**Keywords:** ABC/VEN-analysis, rational use of medicines.

Pacific Medical Journal, 2016, No , p. 84–87.

УДК 614.253.5:614.08

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.87–89

## Медико-социологический анализ мотивационно-профессиональных характеристик медицинских сестер отделения паллиативной помощи

В.В. Масляков, Т.В. Смирнова, В.А. Левина, И.В. Зепп

Филиал медицинского университета «Реавиз» (410012, г. Саратов, ул. Верхний Рынок, 10)

Проведен социологический опрос 128 медицинских сестер в центре паллиативной помощи. Выявлены следующие проблемы: медицинские сестры работают с высокой нагрузкой (перегрузкой), что ведет к уменьшению времени общения с больными и, соответственно, снижению качества сестринского ухода. Рабочее время распределяется неравномерно, значительная его часть тратится на служебные разговоры, транспортировку пациентов, снабжение рабочего места лекарственными средствами и расходными материалами, курьерские обязанности. Основные функции палатной медицинской сестры сводятся к выполнению манипуляций и назначений врача без проведения индивидуального ухода. Отсутствие критериев оценки на отдельные виды сестринской деятельности затрудняет объективный анализ качества сестринского процесса в отделениях паллиативной помощи.

**Ключевые слова:** хоспис, средний медицинский персонал, анкетирование.

В последние десятилетия в различных странах мира увеличилось число инкурабельных больных, нуждающихся в паллиативной и медико-социальной помощи [1, 2, 5]. Активно обсуждается вопрос о необходимости специализированных отделений паллиативной помощи и хосписов, оказывающих помощь больным в терминальной стадии заболевания [3, 4]. По данным, представленным Н.В. Эккерт [6], в России число лечебно-профилактических учреждений, оказывающих данный вид помощи, недостаточно для удовлетворения потребностей инкурабельных больных. В 2008 г. из 88 субъектов Российской Федерации только в 18 существовали хосписы и хосписные отделения, всего функционировало 847 хосписных коек (728 – в хосписах

и 119 – в отделениях паллиативной помощи больниц). Данный показатель в 10,6 раза меньше необходимого количества и в 17 раз меньше максимального критерия, рекомендованного ВОЗ для оказания паллиативной помощи инкурабельным пациентам.

С целью изучения и сопоставления качественных характеристик медицинского персонала и эффективности оказываемой первичной медицинской помощи городскому населению был проведен социологический опрос 128 медицинских сестер в центре паллиативной помощи.

#### Материалы и методы

Основными критериями включения в выборку стали: наличие специальности по диплому «сестринское дело» или «лечебное дело» и стаж работы в отделениях

Масляков Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической медицины филиала медуниверситета «Реавиз»; e-mail: [maslyakov@inbox.ru](mailto:maslyakov@inbox.ru)

паллиативной помощи не менее года. Критерии исключения: работа в условиях перевязочных, манипуляционных и операционных и стаж работы менее года. Социологический метод опроса реализован в форме социально-психологического взаимодействия социолога и респондента. Использовали два вида опросов: письменный (анкетирование) и устный (полуструктурированное интервьюирование).

Вопросы анкеты были разделены на социально-демографический, экономический и оценочно-мотивационный блоки. Социально-демографический блок определял индивидуальные особенности и предпочтения объекта исследования (пол, семейное положение, образование, индивидуальная карьера и т.д.). Вопросы экономического блока позволили выявить проблемы экономического стимулирования труда, уровень доходов и распределение материальных вознаграждений.

#### Результаты исследования

Все респонденты были специалистами женского пола. Возраст 60 % медицинских сестер равнялся 30–35, остальных – 40–45 годам. Стаж работы в медицинских учреждениях: до 5 лет – 10%; от 6 до 10 лет – 23%, от 11 до 20 лет – 67%. Состояние здоровья на момент анкетирования оценили как удовлетворительное – 76%, признали плохим – 12%, затруднились с ответом – 12% респондентов. 86% опрошенных считали свои знания достаточными для работы в данной области медицины. Следует отметить, что 67% респондентов изъявили желание продолжить обучение по данной специальности. В связи с отсутствием специализации по паллиативной медицине сертификаты специалистов и категории по данной специальности не было ни у одной из опрошенных. За последние пять лет все участники анкетирования прошли курсы повышения квалификации по данному направлению. Полностью удовлетворены ими были 68%, частично удовлетворены – 26% и не удовлетворены – 6% респондентов. Основной причиной неудовлетворенности обучением (97% ответов) была названа краткосрочность курсов.

Все медицинские сестры регулярно участвовали в утренних конференциях отделений, что свидетельствовало о высокой дисциплинированности, в большинстве случаев они затрачивают минимальное время при сдаче и приеме смен, работе вне отделения, подготовке рабочего места, что говорит в пользу хороших организационных качеств. Большинство респондентов (76,5%) отметили, что их личное время составляло не более 30 мин за смену, что свидетельствовало о высокой загруженности. При этом основное время уходило на дезинфекцию и стерилизацию материала, инъекции и раздачу медикаментов. Выполнение этих манипуляций оставляло недостаточно времени для общения с пациентами и их родственниками. Так, у 28% медицинских сестер на общение с пациентами уходило в день от 0 до 10

мин, у 33,5% – 11–20 мин, у 17% – 1–2 часа и лишь у 4% – более 2 часов. Такие же данные получены по отношению к родственникам пациентов. На работу с документами в большинстве случаев (52,5%) тратилось от 31 до 60 мин, в 33,5% случаев – 11–20 мин и в 14% случаев – 21–30 мин (что свидетельствовало в пользу хорошей подготовки к ведению документации). На уборку помещений и утилизацию мусора у 33,5% опрошенных уходило 11–20 мин, у 31% – 21–30 мин, у 28% – 31–60 мин, у 6% – от 0 до 10 мин и у 1,5% – более 2 часов. 44% респондентов отметили, что на подготовку пациентов к диагностическим исследованиям у них уходило 31–60 мин, у 22,5% опрошенных – 11–20 мин и у остальных – от 21 до 30 мин (показатели хорошей профессиональной подготовки).

Были выявлены следующие проблемы:

- ♦ медицинские сестры работали с высокой нагрузкой (перегрузкой), что вело к уменьшению времени общения с больными и, соответственно, к снижению качества сестринского ухода;
- ♦ рабочее время распределено нерационально, значительная его часть тратилась на служебные разговоры, транспортировку пациентов, снабжение рабочего места лекарственными средствами и расходными материалами, курьерские обязанности;
- ♦ основные функции палатной медицинской сестры сводились к выполнению манипуляций и назначений врача без проведения индивидуального ухода;
- ♦ отсутствие критериев оценки на отдельные виды сестринской деятельности затрудняло объективную оценку качества сестринского процесса.

Выполнению основной деятельности медицинские сестры паллиативной помощи уделяли 55,1% рабочего времени. Значительные затраты времени (21,2%) приходились на работу с медицинской документацией, что значительно сокращало время на непосредственное общение с больным. Медицинские манипуляции в структуре затрат рабочего времени составили лишь 8,3%. Профилактической работе уделялось только 6,9%, повышению квалификации – 4,6% рабочего времени. Большую долю в структуре рабочего дня занимали прочие виды работ (в которые входят служебные разговоры), а также работы, не входящие в функциональные обязанности медицинской сестры: транспортировка пациентов, снабжение рабочего места лекарственными средствами и расходными материалами, курьерские обязанности. Нерациональные затраты в среднем составили 26,2% рабочего времени.

Респонденты в течение рабочего дня вынуждены были часто переключаются с одного вида деятельности на другой, что существенно снижало качество сестринской помощи. Так, в среднем медицинская сестра в течение рабочего дня 16 раз возвращалась к заполнению медицинской документации, 8 раз – к служебным разговорам, 5 раз – к медицинским манипуляциям, 12 раз – к прочим видам работ.

## Обсуждение полученных данных

Большинство медсестер (88%) за время работы в отделении паллиативной помощи приобрело дополнительный профессиональный опыт, что свидетельствовало об их личностном росте как специалистов. Медсестры считают приоритетом в своей профессиональной деятельности «интересную работу» (96%), что говорит о положительном влиянии на их трудовую деятельность и, как следствие, на качество оказания сестринской помощи, внутренней (смыслообразующей) мотивации. Мотивация к профессиональному развитию – потребность в получении (повышении) квалификационной категории – была выявлена у 88% респондентов. У 64% медсестер определена мотивация к профессиональному лидерству (карьерному росту).

Важно отметить, что стремление таким образом раскрыть свои профессиональные возможности при условии их соответствия основным задачам лечебно-профилактического учреждения способствует формированию кадрового резерва на замещение должностей руководителей сестринской службы и обеспечению мотивированными кадрами. При этом большинство респондентов (86%) отметили низкий уровень заработной платы, как причину «текучки кадров».

Однако мотивация к образовательно-исследовательской деятельности была выявлена у только 10% респондентов. 8% медсестер активно участвовали в научно-просветительской работе отделения, регулярно выступали с лекциями для больных. Приоритетами профессиональной деятельности респонденты считали приобретение дополнительного профессионального опыта, интересную работу и высокий уровень заработной платы.

Рассказывая о своей профессии, 16,1% опрошенных испытывали чувство волнения, 13,8% – гордости, 12,1% – милосердия, 11,9% – удовлетворения, 11,5% – печали, 10,8% – надежды, 5,4% – радости, 5,3% – удовольствия, 4,1% – гнева, 2,3% – стеснения, 2% – безразличия, 1,1% – страдания и страха, 1% – презрения (1,5% затруднились с ответом). Таким образом, большинство (70,1%) медицинских сестер испытывали положительные эмоции относительно своей профессии.

## Выводы

1. Медицинские сестры отделений паллиативной помощи работают с высокой нагрузкой (перегрузкой), что ведет к уменьшению времени общения с больными и, соответственно, – снижению качества сестринского ухода.
2. Рабочее время респондентов распределено нерационально, значительная его часть тратится на служебные разговоры, транспортировку пациентов,

снабжение рабочего места лекарственными средствами и расходными материалами, курьерские обязанности.

3. Основные функции палатной медицинской сестры сводятся к выполнению манипуляций и назначений врача без проведения индивидуального ухода.
4. Отсутствие критериев оценки отдельных видов сестринской деятельности затрудняет объективную оценку качества сестринского процесса в отделениях паллиативной помощи.

## References

1. Vvedenskaya E.S. Problems of the organization of palliative care for incurable cancer patients at the regional level // Social aspects of population health. 2012. No. 3. URL: <http://vestnik.mednet.ru> (date of access: 07.02.2012).
2. Gnezdilov A.V. Problems of hospice services in Russia // V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 1994. No. 1. P. 175–179.
3. Zhukov A.E., Molchanova L.F., Voronova E.A. Development of organizational approaches to improving palliative care for patients in a large industrial city // Modern problems of science and education. 2013. No. 5. URL: <http://www.science-education.ru/123-19992> (date of access: 07.02.2012).
4. Khetagurova A.K., Kasimovskaya N.A. The study of psychological types of nurses to optimize the medical team management process // Sestrinskoe delo. 2005. No. 7. P. 4–8.
5. Shakhgildyan V.I. The principles of palliative care for people with HIV // Medicine and Quality of Living. 2009. No. 1. P. 58.
6. Ekkert N.V. Scientific substantiation of organizational and functional model of the system of palliative care population: thesis abstract, MD. M., 2010. 47 p.

Поступила в редакцию 13.09.2015.

#### MEDICAL AND SOCIOLOGICAL ANALYSIS OF MOTIVATIONAL AND PROFESSIONAL CHARACTERISTICS OF NURSES OF PALLIATIVE CARE CENTER

V.V. Maslyakov, T.V. Smirnova, V.A. Levina, I.V. Zepp  
Branch of private institution of the educational organization of the higher education "Medical University "Reaviz" (10 Verhny Rynok St. Saratov 410012 Russian Federation)

**Objective.** The work was carried out a sociological survey of 128 nurses in palliative care center.

**Methods.** We used two types of surveys: writing (questionnaires) and oral (semi-structured interviews).

**Results.** We identified the following problems: the nurses works with a high load (an overload) that leads to a reduction of communication time with patients and therefore reduce the quality of nursing care. Working time is distributed rationally, much of it is spent on service calls, transportation of patients, provision of workplace drug and consumables, courier duties. The main functions of ward nurses reduced to the implementation of manipulation and doctor appointments without a personal care. The lack of evaluation criteria for certain types of nursing activities hampers objective analysis of the quality of the nursing process in the departments of palliative care.

**Conclusions.** The analysis of motivation and professional characteristics of nurses shows that the majority of nurses during the work in a palliative care unit gained additional professional experience. Nurses consider the priority of professional activity an 'interesting work', which indicates a positive impact on the quality of nursing care, internal (sense-) motivation.

**Keywords:** hospice, nursing staff, survey.

УДК 616-053.2-036.86-085.8

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.90-93

## Оптимизация организационных технологий комплексной реабилитации детей с ограниченными возможностями жизнедеятельности

Д.С. Осмоловский, С.В. Осмоловский

*Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/39)*

В условиях реформирования отечественного здравоохранения, на фоне неблагоприятных показателей здоровья населения, приоритета медико-санитарной помощи с вектором на профилактику заболеваемости и инвалидности, остро встает проблема современных социально-гигиенических исследований, направленных на совершенствование деятельности органов и учреждений здравоохранения. В связи с отсутствием в стране широкой сети специализированных реабилитационных учреждений, способных оказывать детям-инвалидам комплексную медико-социально-педагогическую помощь, недостаточно и нормативно-правовой документации, регламентирующей их деятельность. Многолетний опыт работы в данной сфере коллектива Центра восстановительной медицины и реабилитации ККЦСВМП позволяет сделать ряд предложений, внедрение которых в практику будет способствовать повышению уровня медицинской помощи.

**Ключевые слова:** детская инвалидность, детский церебральный паралич, центр восстановительной медицины и реабилитации.

В настоящее время в России проживает более 30 млн детей и подростков в возрасте до 18 лет, среди которых, согласно данным Научного центра здоровья детей РАМН, не более 2–15 % можно признать здоровыми [4]. Особого внимания к себе требуют дети с ограниченными возможностями жизнедеятельности. Детская инвалидность – одна из острейших медико-социальных проблем современного общества. По данным экспертов ВОЗ, около 10 % детского населения земного шара составляют лица с ограничением жизненных и социальных функций, а по оценке специалистов Европейской академии по вопросам детей-инвалидов (ЕАДИ), их 12–12,5 % [7, 15], в структуре причин детской инвалидности одно из лидирующих мест занимают болезни нервной системы, среди которых ведущая – детский церебральный паралич (ДЦП) [5]. Сочетанная перинатальная патология, включающая в себя поражения центральной нервной системы, внутриутробную инфекцию и аномалии развития, является основной причиной не только детской инвалидности, но и пограничных расстройств [3]. В условиях реформирования отечественного здравоохранения, на фоне неблагоприятных показателей здоровья населения, приоритета медико-санитарной помощи с вектором на профилактику заболеваемости и инвалидности, остро встает проблема современных социально-гигиенических исследований, направленных на совершенствование деятельности органов и учреждений здравоохранения. Глубокие ограничения возможностей, сопровождаемые значительным снижением качества жизни, определяют медико-социальную значимость проблемы реабилитации и коррекции соответствующих контингентов детей [12]. Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации» в оборот введен легальный термин «медицинская реабилитация» [13]. При этом основным недостатком приказа МЗ и СР РФ № 288 от 29.11.2004 г., регламентирующего оказание помощи больным ДЦП, и стало его ограничение медицинским вектором. В кругу специалистов, занимающихся проблемами детской инвалидности, общеизвестны и признаны такие основные принципы реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями, как начало лечения в раннем возрасте, комплексность и непрерывность реабилитационного процесса, участие в нем членов семьи ребенка, необходимость оценки реабилитационного потенциала и эффективности лечения [2, 7, 8, 11, 14, 16].

В последние годы Правительством Российской Федерации уделяется значительное внимание проблемам людей с ограниченными возможностями, в том числе детей-инвалидов, о чем свидетельствует ряд постановлений в области здравоохранения. В них, в частности, указывается на необходимость определения потребности инвалидов в реабилитационных и абилитационных услугах, формирование отрасли по производству товаров, том числе технических средств реабилитации, формирование и поддержание в актуальном состоянии нормативно-правовой и методической базы и условий по организации системы комплексной реабилитации и абилитации детей-инвалидов [10].

И официальные документы, и авторы соответствующих публикаций указывают на этапность процесса реабилитации с участием в нем учреждений родовспоможения, отделений реанимации и интенсивной терапии, а также детских поликлиник – т.е. учреждений со специфическим функциональным назначением [3, 10]. При этом организация в стране специализированных центров, способных оказывать комплексную медико-социально-педагогическую помощь детям-инвалидам, идет крайне медленными темпами, что обусловлено,

по-видимому, «незыблемостью» подходов к структуре и организации работы лечебно-профилактических учреждений. Несмотря на объединение министерств здравоохранения и социального развития, сохраняются проблемы в организации практического совместного труда в стенах одного учреждения медицинских и педагогических работников. Все вышесказанное объясняет необходимость оптимизации комплексного восстановительного лечения детей с ограниченными способностями в условиях специализированных реабилитационных учреждений.

Центру восстановительной медицины и реабилитации детей, входящему в состав ККЦСВМП, исполнилось 25 лет. Главный принцип работы учреждения – трансдисциплинарный индивидуальный подход к пациенту, при котором врачи всех специальностей, психологи, педагоги, социальные работники и логопеды работают единой бригадой, в тесном взаимодействии с родственниками ребенка. Основная форма работы – комплексное 3-недельное курсовое восстановительное лечение и медико-социально-педагогическая реабилитация детей с психоневрологической и ортопедической патологией. Возраст пациентов от 2 месяцев до 18 лет. Среди них детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и угрозой развития ДЦП – 28 %, детей-инвалидов с ДЦП – 65 %, детей с поражениями периферической нервной системы – 4 % и с ортопедической патологией – 3 %. В течение календарного года проводится 15 лечебных курсов с одновременным пребыванием 70–90 пациентов. Доказано, что благодаря деятельности коллектива центра у 54 % детей-инвалидов снижалась степень функциональной зависимости от окружающих, у 2,28 % – статус ребенка-инвалида снимался, лишь 3,5 % детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и угрозой развития ДЦП оформлялись инвалидность.

В структуре учреждения два основных подразделения: отделение восстановительного лечения (17 врачей различных специальностей, 12 массажистов, инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры, в т.ч. дежурные), финансируемое ТФОМС, и отделение социально-педагогической реабилитации (педагоги-психологи, логопеды, дефектологи, педагоги дополнительного образования, инструкторы по адаптивной физической культуре), финансируемое за счет краевого бюджета. Центр располагает двумя залами для занятий лечебной и адаптивной физкультурой, где широко используются тренажеры «Гроссо» и лечебные костюмы различных модификаций, бассейном с хамаммом, сенсорной комнатой, широким спектром физиотерапевтического оборудования, компьютерных комплексов с биологической обратной связью, интерактивного оборудования, роботизированной техникой. Специфическое обследование пациентов, все основные виды восстановительного лечения, а также деятельность сотрудников отделения социально-педагогической реабилитации обеспечиваются государственным

финансированием из двух источников, хотя мы не видим препятствий для одноканального финансирования. Благодаря внедрению системы компьютерной отчетности по программе ОМС учет деятельности всего коллектива центра стал абсолютно достоверным, что позволило четко оценивать заработную плату сотрудников и планировать деятельность учреждения. Не наблюдается особых проблем с включением в работу и услуг педагогического персонала, тем более, что, по мнению ряда авторов, двигательные расстройства в большинстве случаев сочетаются с изменениями психики, речи, зрения, слуха и эпилепсией [1, 9].

В настоящее время проблемным остается формирование медицинской карты курсового ребенка, т.к. в данном процессе задействован практически весь коллектив учреждения. При одновременном нахождении на курсовом лечении 70–90 детей сотрудники вынуждены тратить значительную часть рабочего времени на заполнение медицинской документации. При этом неизбежно нарушается хронология реабилитационных мероприятий. Это обосновывает необходимость создания компьютерной сети с формированием электронной версии медицинской карты.

В целях обеспечения условий для пациентов и родителей, сопровождающих детей в период курсового лечения, на базе центра создано семь блоков, в состав каждого из которых входит по пять комнат, оборудованных бытовой техникой, игровая комната, место для приготовления и приема пищи, санитарный узел. Лицо, сопровождающее ребенка в центре, оплачивает за свое пребывание (500–800 руб. в сутки). Благодаря этому, а также платному лечению пациентов, проживающих за пределами Приморского края, ежемесячная выручка центра составляет около 2 млн руб.

Процесс комплексной медико-социально-педагогической реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями требует коллективной работы медицинских работников, психологов, логопедов, социальных работников, педагогов дополнительного образования. При этом львиная доля физических методов работы с детьми ложится на плечи медицинских сестер по массажу, инструкторов по лечебной и адаптивной физической культуре. Несоответствие требований высокого уровня подготовки к невысокой заработной плате специалистов создает определенные проблемы кадрового обеспечения реабилитационных учреждений.

В 2007 г. состоялся первый выпуск на факультете адаптивной физической культуры (АФК) Дальневосточного федерального университета. С тех пор наш центр ежегодно пополняется молодыми специалистами с высшим специальным образованием. Уровень теоретической подготовки и практических навыков в широком спектре физических методов занятий с детьми всех возрастов у выпускников достаточно высокий, но от проблем при их трудоустройстве это не избавляет. Должность инструктора по физической культуре предусматривает наличие как

высшего, так и среднего физкультурного образования. Взаимозаменяемость специалистов по адаптивной физической культуре с инструкторами по лечебной физкультуре проблематична, а использование их в качестве массажистов невозможно. Необходимость практического решения этой проблемы вынудила нас направлять всех выпускников факультета адаптивной физической культуры Дальневосточного федерального университета на учебу в медицинское училище. В настоящее время специалисты среднего звена, имеющие медицинское и педагогическое образование – золотой фонд Центра восстановительной медицины и реабилитации детей с ограниченными возможностями. Высокий уровень подготовки позволяет им самостоятельно проводить оценку функционального состояния детей, корректировать физические нагрузки, рассчитывать реабилитационный потенциал и эффективность восстановительного лечения. Более того, они способны обучить родителей ребенка-инвалида необходимым приемам физических занятий в домашних условиях, разрабатывать и контролировать «домашние задания».

Согласно данным литературы, каждая четвертая семья, имеющая в своем составе ребенка-инвалида, является неполной [6, 9]. Весь комплекс проблем, связанный с содержанием, лечением и воспитанием детей, часто ложится на плечи матери-одиночки. При низком уровне благосостояния в семье мать ребенка-инвалида не имеет возможности полноценно реализоваться в профессиональном плане, а работающая – обеспечить систематическое прохождение ребенком курсового восстановительного лечения в реабилитационном учреждении. Ситуация значительно улучшилась благодаря приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении порядка выдачи листов нетрудоспособности» № 624н от 29 июня 2011 г., позволившему оформлению листка нетрудоспособности лицу, сопровождающему ребенка-инвалида в период его лечения. Однако механизм практической реализации приказа в рамках обеспечения ухода за детьми-инвалидами в период их восстановительного лечения по основному заболеванию достаточно сложен и неудобен. В 2011 г. центр вошел в состав Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи, расположенного по другому юридическому адресу, при удаленности не менее 10 км.

Ответственность за своевременное оформление необходимой для выписки листка нетрудоспособности документации и доставку ее в головное учреждение лежит на сотрудниках нашего учреждения, а сама выписка производится в ККЦСВМП. При этом, как показывает практика, в реабилитационном процессе абсолютно не задействовано одно из основных звеньев, обязанных контролировать состояние здоровья ребенка, – участковая детская поликлиника.

Более эффективным нам представляется механизм выписки листка нетрудоспособности по уходу за ребенком-инвалидом в период восстановительного лечения, аналогичный таковому при направлении больных на долечивание в санаторно-курортные учреждения. На основании путевки на очередной курс восстановительного лечения врачом-педиатром или неврологом по месту жительства ребенка открывается больничный лист на имя сопровождающего лица, который продлевается медицинским работником по решению врачебной комиссии специализированного реабилитационного учреждения, на весь период курсового восстановительного лечения, но не более чем на 24 календарных дня.

#### Выводы

Необходимо создание компьютерной сети, объединяющей всех специалистов высшего звена, с целью формирования компьютерной версии медицинской карты ребенка, что позволит повысить эффективность работы учреждения и создаст условия для одноканального финансирования в системе ОМС.

С целью подготовки высококлассных специалистов для работы с детьми-инвалидами психоневрологического и ортопедического профиля студентам факультетов адаптивной физической культуры необходимо параллельное обучение на вечерних отделениях медицинских училищ. Расширение спектра практической деятельности специалистов по адаптивной физической культуре позволит, с одной стороны, упростить решение ряда проблем, стоящих перед администрацией реабилитационного учреждения, с другой, – получать более достойную зарплату.

Оформление листка нетрудоспособности по уходу за ребенком-инвалидом на период его лечения в реабилитационном учреждении должно осуществляется врачом-педиатром или неврологом по месту жительства ребенка. Больничный лист продлевается медицинским работником по решению врачебной комиссии специализированного реабилитационного учреждения на весь период курсового восстановительного лечения, но не более чем на 24 календарных дня.

#### References

1. Berezantsev A.Yu., Abolyan L.V., Syrtsova L.E. Family health: theoretical and applied aspects // *Obschestvennoe Zdorove i Profilaktika Zabolevaniy*. 2005. No. 2. P. 31–38.
2. Dementeva N.F. Prevention of disability and rehabilitation of disabled from childhood. L., 1990. 21 p.
3. Diagnosis and comprehensive rehabilitation of perinatal pathology of newborns / Akpoev Yu.S., Antonov A.G., Baybarina E.N. [et al.]. / edited by G.V. Ytsyk. M.: *Pediatr*, 2012. 155 p.
4. Kildiyarova R.R. Healthy child. Medical control. M.: *MEDpress-inform*, 2013. 87 p.
5. Comprehensive assessment of motor function in patients with cerebral palsy: textbook / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.P. [et al.]. M.: *Pediatr*, 2014. 81 p.
6. Kulagina E.V. Adaptation of families with disabled children to the current economic conditions: thesis abstract, PhD. M., 2004. 24 p.

7. Medical and social aspects of disabled children rehabilitation in the Dnipropetrovsk region: roundtable materials. Unicef, 2004.
8. Newcomb N. The development of a child's personality. St.P.: Piter, 2002. 640 p.
9. Osmolovskiy S.V. Improvements in technology and rehabilitation of disabled children: thesis abstract, PhD. Vladivostok, 2008. 25 p.
10. RF Government Decree of 01.12.2015, No. 1297 'On approval of the state program of the Russian Federation 'Available environment' for 2011-2020' as amended from 04.19-05.25 2016 of the subprogram 2 'Improving the system of comprehensive rehabilitation and habilitation of persons with disabilities' URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_189921/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_189921/) (date of access: 07.01.2016).
11. Raychev D.A. Who will protect children from the outrage? // Rabochiy put. 06.23.2006. No. 133.
12. Modern technologies of rehabilitation in pediatrics / edited by E.T. Lilina. M.: ODI International, 2000. Vol. 1. 559 p.
13. Stakhovskaya L.V., Ivanova G.E., Repev A.P. Medical law and legal medical rehabilitation // Pacific Medical Journal. 2015. No. 1. P. 30–34.
14. Sheremteva S.N., Usanova E.P., Razzhivina G.N. [et al.]. Risk factors for the formation of childhood disability caused by the effects of chronic diseases of the digestive system // Health Care of the Russian Federation. 2003. No. 3. P. 38–42.
15. Health for all. Date Base. Copenhagen: WHO Regional Office Europe Update, 2006. URL: [http://data.euro.who.int/hfad/bshell\\_ru.html](http://data.euro.who.int/hfad/bshell_ru.html) (date of access: 01.07.2016).
16. Koren J., Edwards M.V., Miskin M. Antenatal sonography of fetal mal formations associated with drugs and chemicals // Amar. J. Obstet. Gynec. 1986. Vol. 156, No. 1. P. 79–85.

Поступила в редакцию 08.07.2016.

#### OPTIMIZATION OF COMBINED REHABILITATION TECHNOLOGIES OF PHYSICALLY CHALLENGED CHILDREN

D.S. Osmolovskiy, S.V. Osmolovskiy  
Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care  
(30/39 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

**Summary.** The national health care reform conditions on the background of adverse health outcomes, priority of health care with the vector in the prevention of disease and disability, sharply raises the problem of modern social and hygienic studies aimed at improving enforcement and health agencies. Due to the absence of a broad network of specialized rehabilitation institutions, able to provide physically challenged children with a comprehensive medical, social and educational assistance, and insufficient regulatory documents regulating their activities. Many years' experience of the staff of Center for Restorative Medicine and Rehabilitation allows to make a number of proposals, the implementation of which in practice will enhance the level of care.

**Keywords:** child physical disability, infantile cerebral paralysis, Center for Restorative Medicine and Rehabilitation.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 90–93.

УДК 614.253.83:159

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.4.93-97

## Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача

О.Б. Асриян

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлен теоретический анализ актуальной для медицины и клинической психологии проблемы формирования комплаенса. Проведен обзор тенденций современного общества, указывающих на необходимость отказа от патерналистской модели отношений врача и пациента. Практическая значимость данного теоретического исследования обусловлена необходимостью поиска средств, позволяющих обеспечить формирование комплаентного поведения и сократить потери временных и финансовых ресурсов. Показано, что развитие коммуникативной компетентности врача позволит существенно повысить уровень комплаентного поведения.

**Ключевые слова:** отношения врач–пациент, патерналистская модель, терапевтический альянс.

По статистике, к наиболее социально-значимым в России сегодня относятся такие заболевания как туберкулез, ВИЧ-инфекция и злокачественные новообразования, смертность от которых практически не сокращается, несмотря на появление новых лекарственных средств. Одна из причин такого положения дел – несоблюдение пациентом определенного режима терапии, приверженность которому требует активного включения всех членов терапевтического альянса в процесс лечения [13]. Решение данной задачи лежит в плоскости психологических аспектов комплаенса и раскрытия внутренних условий его формирования [3].

Перед современным обществом остро стоит проблема повышения эффективности различного рода коммуникаций. С точки зрения психологии успешность

Асриян Ольга Борисовна – старший преподаватель кафедры общепсихологических дисциплин ТГМУ; e-mail: [ponamareva\\_o@mail.ru](mailto:ponamareva_o@mail.ru)

субъекта в коммуникационном пространстве определяется его коммуникативной компетентностью.

Взаимодействие врача и пациента, по своей сути, также представляет собой процесс коммуникации, в рамках которого должен быть сформирован терапевтический альянс, иначе становится недостижимым продуктивное сотрудничество в диаде врач–пациент [20]. Результатом такого сотрудничества комплаенс, рассмотрение которого хоть и должно носить междисциплинарный характер по причине своего нахождения в предметном поле клинической психологии, чаще трактуется в рамках медицинской парадигмы – соблюдение пациентом рекомендаций врача. По этой причине представляет интерес анализ внутренних условий формирования комплаенса, и, прежде всего, его связь с коммуникативной компетентностью врача [19, 21].

Исследования проблемы коммуникативной компетентности проводились, как в западной, так и в отечественной психологии. Этой проблемой занимались такие специалисты как Дж. Морено, Э. Берн, К. Роджерс, Е. Мелибруд и др., рассматривавшие различные аспекты, обеспечивающие успешность в сфере межличностного взаимодействия [10]. Данную проблему, в той или иной степени, затрагивали Л.С. Выготский, Б.Г. Ананьев, А.Н. Леонтьев, Б.Ф. Ломов, В.Н. Мясищев и другие отечественные авторы. Но только в 80-е годы XX века появились первые прикладные работы в сфере межличностных отношений. Были сформулированы продуктивные идеи. Г.М. Андреева выделила в общении три основные стороны: коммуникативную, перцептивную и интерактивную. А.У. Хараш разработал интересующий подход к общению. В.И. Кабрин сформулировал основные положения транскоммуникативного подхода. И главное, в категориальный аппарат отечественной психологии вошло понятие коммуникативной компетентности, которое активно развивала О.И. Муравьева [17].

Коммуникативная компетентность врача представляется обширным полем для исследований, особенно в течение последних пяти лет [10, 15]. Для врача, профессиональная деятельность которого предполагает интенсивное и продолжительное общение, умение выстраивать эффективную коммуникацию – одно из важнейших профессионально-важных качеств. посредством развития коммуникативной компетентности возможно создание доверия, терапевтического альянса и эффективное решение задач, среди которых важнейшей служит формирование приверженности пациента к терапии.

Достаточно часто вина за невыполнение врачебных рекомендаций, и как следствие, неэффективность лечения, возлагается на «недобросовестного пациента», хотя комплаенс, как залог решения медицинских задач, во многом представляет собой результат коммуникативной компетентности врача. Для того чтобы инициировать принятие пациентом активной позиции, современный врач должен в первую очередь понимать границы своей компетентности, а также обладать определенными психологическими знаниями и умениями в области формирования терапевтического альянса.

Исторический обзор отношений врач–пациент показывает, что испокон веку первый был призван откликаться на зов второго независимо от тяжести заболевания, возраста, пола и социального положения пациента. Сам по себе термин «пациент» в переводе с латинского значит «страдающий», а с французского – «пассивный, безучастный». При этом, исследования, проводимые с целью изучения эффективного врачебного взаимодействия показывают необходимость принятия пациентом активной позиции, в рамках которой он из объекта воздействия может перейти в статус активного субъекта взаимодействия, целью которого служит формирование продуктивного терапевтического альянса [18].

В литературных источниках, посвященных проблеме отношений в социомедицинских профессиях, рассматриваются разнообразные модели этих отношений: патерналистская модель, которая предполагает опекающее отношение специалиста к своему подопечному; инженерная модель – игнорирование межличностного общения при ориентации врача (специалиста) исключительно на болезнь (проблему); коллегиальная модель, акцентирующая внимание на доверии и дружеских отношениях; контрактная модель, аналогичная по своей сути юридическому договору между специалистом социомедицинской профессии и клиентом; и договорная модель, предполагающая договор врача (специалиста) и пациента (клиента), построенный на принципе взаимного уважения и доверия [22].

До сегодняшнего времени в медицинской практике остается популярной патерналистская модель отношений, когда все решения принимает доктор, и он же несет за них ответственность. Пациенту отводится пассивная роль. Исследования, направленные на оценку результативности такого рода взаимоотношений, показывают их неэффективность [16].

Необходимость отхода от патерналистской модели обусловлена рядом причин. В первую очередь, это рост грамотности населения, обусловленный внедрением в жизнь современного человека информационных технологий. Безусловно, у этого явления существует и обратная сторона, которая также становится актуальной проблемой современного здравоохранения, и представляет собой появление так называемой «псевдограмотности», связанной с доступностью информационных ресурсов, в том числе и медицинской специфической информации. Во-вторых, это повышение ценности свободы и автономии в современном мире, когда даже благие действия вопреки воле пациента, считаются недопустимыми. Применение различного рода этических категорий возможно только при условии осуществления свободного выбора всеми участниками терапевтического альянса. И только в таком случае пациент, проявляя комплаентное поведение, способен самостоятельно нести ответственность за свои решения [12].

Несмотря на подобные тенденции современного общества довольно часто специалист социомедицинской профессии, а особенно врач, выбирает одну из непродуктивных форм взаимодействия с пациентом (клиентом), и причины такого выбора могут существенно отличаться. Здесь можно назвать и нежелание врача активно включаться в процесс терапевтического сотрудничества. Такого рода нежелание, как правило, вызвано стремлением защитить себя от избыточной информации и эмоциональной заряженности. И.А. Шаповалов отмечал, что отношения между врачом и пациентом можно рассматривать как разновидность политических. Ограничивая доступ больного к информации, врач тем самым сохраняет за собой власть и право принимать решения. Вероятно, этот факт имеет под собой реальную основу. Не сообщая

пациенту всей информации, врач избавляется от необходимости обсуждать с ним особенности лечения, а профессиональная лексика позволяет ему быть менее эмоциональным [6].

Кроме того, препятствием к выстраиванию гармоничного терапевтического альянса часто бывает «врачебная инертность», под которой понимается отсутствие какой-либо модификации лечения при наличии для этого объективной необходимости. Причиной данного явления чаще всего служит переоценка врачом успеха традиционного лечения, его эмоциональное выгорание, либо отсутствие соответствующих знаний и навыков в области как лечения, так и эффективной коммуникации. Для обеспечения должной степени комплаенса пациенту необходимо быть с врачом искренним и испытывать удовлетворенность от сотрудничества, несмотря на то, что оно может быть связано не с самыми благоприятными обстоятельствами в жизни. Такие отношения отвечают гуманистическим ориентациям современной медицины и являются залогом результативности лечения.

Третья группа причин, по которым современный врач может отдавать предпочтение неэффективным моделям коммуникации, связана с реорганизацией системы здравоохранения, повлекшей за собой ряд преобразований, в условиях которых специалист испытывает значительные перегрузки. Краткосрочность приема, большие очереди, психологическое напряжение пациентов в значительной мере препятствуют продуктивному общению, установлению терапевтического альянса и созданию комплаентного поведения [12].

На наш взгляд, самым перспективным направлением, позволяющим формировать коммуникативную компетентность врача, является внедрение психологического сопровождения студентов медицинского вуза, целью которого будет формирование компетенций, отвечающих за умения и навыки именно в сфере эффективной коммуникации. Большое внимание уделяется подготовке будущих врачей в научно-теоретических, научно-методических и практических работах [14]. Но все-таки выпускники медицинских вузов не в полной мере соответствуют здесь современным требованиям по причине того, что успешность врачебной деятельности зависит не только от профессиональных и инструментальных знаний, умений и навыков, но и от способности пользоваться ими и реализовывать свой потенциал за счет развития профессионально-важных качеств личности [10].

Одним из этапов, предвосхищающих процесс формирования коммуникативной компетентности врача, является формирование у студентов медицинского вуза психологической готовности к обучению, на что указывают результаты исследования, проведенные в 2012 г. на базе Тихоокеанского государственного медицинского университета. Это исследование выявило взаимосвязь между социальным и эмоциональным интеллектом студентов и уровнем их психологической готовности к обучению, поэтому в целях развития

данных психологических характеристик в учебный процесс был внедрен тренинг командообразования [1].

Кроме того, современные исследования в области формирования умений и навыков в системе профессиональной компетенции студентов в медицинском вузе показывают, что наибольший обучающий эффект достигается именно в реальных условиях при включении в обучение коммуникативно-тренинговых, рефлексивно-тренинговых и креативно-тренинговых технологий [23]. Внедрение такого рода технологий в образовательный процесс может быть оптимизировано посредством психологического сопровождения формирования соответствующих психологических составляющих профессиональных компетенций.

Важно отметить, что действия врача, взаимодействующего с пациентами разного возраста, – это своеобразный творческий процесс, который не ограничен профессиональными умениями, а включает в себя различные элементы коммуникативной компетентности. Кроме того, залогом успешной деятельности в рамках любой социономической профессии, а особенно в профессии врача, служит эмоционально положительное отношение к профессии, развитие профессионального самосознания, а также инициативное творческое мышление, как способ избежать шаблонов в решении профессиональных задач.

Качество взаимоотношений между врачом и пациентом в настоящее время признано краеугольным камнем современной медицины. Терапевтический альянс, как показывают многочисленные исследования, оказывает прямое влияние на эффективность лечения и, прежде всего, за счет достижения комплаенса [11, 12].

В современной науке, медицинской и психологической практике для обозначения комплаентности употребляют такие термины, как *compliance*, *adherence* (приверженность), *comprehensive disease management* (управление болезнью), *concordance* (соответствие) и *persistence* (настойчивость). В переводе с английского *compliance* означает «согласие, приспособление, приверженность, разделение взглядов, стремление соответствовать».

Одним из первых термин *compliance* применил D.L. Sackett, и несколько позднее его использовал R.V. Haynes. При этом R.V. Haynes дал сугубо медицинское определение комплаентности, как «меры, в которой поведение индивида соответствует медицинским предписаниям или предписаниям, касающимся здоровья».

В отечественной психологии исследования комплаенса производились в большей степени в рамках медицинской парадигмы. Такими авторами как Д.С. Данилов, Н.В. Богатырев и Л.И. Ложкина были рассмотрены вопросы формирования и оптимизации, а также измерения комплаенса. Д.С. Данилов анализировал содержание понятия «терапевтическое сотрудничество» (комплаенс), механизмы его формирования и методы оптимизации в рамках междисциплинарного подхода на стыке медицины и психологии [4].

В.Д. Менделевич, изучая психологическую составляющую комплаентности, отмечал, что она имеет сложную структуру, состоящую из трех функциональных блоков: сенсорно-эмоционального, логического и поведенческого. Сенсорно-эмоциональный блок включает в себя непосредственные впечатления и переживания, вызванные ситуацией лечения, логический представляет систему оценок и суждений для объяснения необходимости лечения и его эффектов, поведенческий сформирован мотивами, действиями и поступками по реализации терапевтической программы.

Актуальным остается и вопрос измерения комплаенса. Н.В. Богатырев в своих работах рассматривал четыре способа описания комплаенса. Первый представляет собой отчет врача на основании данных, полученных в беседе с пациентом. Часто в рамках такого способа используется шкала медикаментозного комплаенса. Второй способ – это самоотчет пациента о приеме лекарств и выполнении рекомендаций. В частности, большую популярность здесь получила шкала Мориски–Грина. Третий и четвертый способы – учет лекарственных средств и биохимический анализ, соответственно. Все вышеперечисленные подходы не затрагивают внутренних условий формирования комплаенса как психологического феномена [2].

Попытка создания инструмента измерения комплаенса как психологического феномена была предпринята О.Б. Асриян, Р.В. Кадыровым и С.В. Ковальчук и представлена новой методикой определения уровня комплаентности, ориентированной на выявление приверженности личности к лечению, и основанной на структурно-содержательных характеристиках данного феномена (социальная, эмоциональная и поведенческая комплаентность). Важно, что процедура конструирования опросника отражает сущность феномена комплаентности не только как выполнения рекомендаций врача, но и как своеобразную картину внутренних переживаний человека по поводу своего здоровья, выраженных в своеобразном рисунке эмоционального отреагирования, поведения и социального взаимодействия [6].

Систематизация научных воззрений по соблюдению врачебных назначений – нелегкая задача, поскольку данная проблема является «молодой» и весьма далекой от всестороннего осмысления и разрешения. Об этом свидетельствует и то, что в основном существуют такие теории и концепции, которые можно интерпретировать как относящиеся к проблеме комплаентности, а не напрямую занимающиеся этой проблемой. Необходимо отметить, что различные подходы для изучения феномена комплаентности привели к возникновению ряда концептуальных моделей, которые сходятся на объекте, но расходятся по предмету, методам, задачам и категориальному аппарату.

В общемедицинском подходе преобладает биосоциальная модель феномена комплаентности, которая

объясняет все преимущественно через биологические факторы, такие как характер заболевания, побочное действие препаратов, различного рода реакции на то или иное лекарство или схему лечения, а также социально-экономические составляющие, к которым относятся доступность препаратов и удобство схемы лечения. В этой модели большое внимание уделяется клиническим факторам, оказывающим влияние на комплаенс пациента [4].

В клинической психологии сегодня наиболее актуальна биопсихосоциоэтическая модель Г.В. Залевского [5]. В ее рамках любое явление в объектном поле клинической психологии наиболее полно рассматривается как системный феномен с системной (причинной и непричинной) детерминацией, системной структурно-уровневой организацией (психический-функциональный, психологический-душевный, психологический-духовный), в их близком и специфическом отношении с физическим, соматическим. Данная модель находит свое отражение в развитии концепции психосоматического фенотипа Н.А. Кравцовой. Этот фенотип является продуктом психосоматического развития и представляет собой совокупность соматических, психологических, психосоциальных и ценностных свойств личности, присущих ей механизмов психологических регуляций телесных функций, прямо связанных с такими феноменами, как схема и образ тела [7–9]. При рассмотрении внутренних условий формирования комплаентности обоснован анализ факторов, под воздействием которых создается саногенный или патогенный психосоматический фенотип, что в результате позволяет развить целостную модель комплаенса, как психологического феномена.

Наиболее обоснованным из уже существующих можно считать определение комплаенса, как сложного психологического феномена, включающего в себя сенсорно-эмоциональный, когнитивный и поведенческий компоненты [11]. Опираясь на вышеописанную биопсихосоциоэтическую концепцию и концепцию психосоматического фенотипа Н.А. Кравцовой, представляется необходимым включение в определение комплаенса духовной составляющей, посредством которой возможно выстраивание интегрированной модели, где забота человека о своем здоровье будет рассматриваться в рамках телесного, психического, социального и духовного актов. При этом формирование комплаентного поведения происходит в результате субъективной переработки системы отношений человека к объективному миру под воздействием коммуникативных знаний, умений и навыков, составляющих коммуникативную компетентность врача.

Результаты обобщения литературных источников, посвященных проблеме комплаенса, показали, что данный феномен представляет собой результат развернутого во времени процесса, в который включены:

- ♦ пациент (с его личной моделью здоровья, медицинской осведомленностью, стилем решения проблем,

социализацией, внутренней картиной болезни, мнением ближайшего окружения и т.д.);

- ♦ врач (с коммуникативной компетентностью, со своими особенностями профессиональной социализации, специальными медицинскими знаниями и навыками, стилем ведения консультации, стилем выписки назначений и т.д.);
- ♦ специфика взаимодействия в кабинете врача (у врача – это готовность к терапевтическому сотрудничеству, понятный для пациента язык общения, у пациента – реакция на внушающие вопросы, внимание к деталям, полнота изложения жалоб и др.);
- ♦ переживание и понимание (зрелость внутриличностной рефлексии) симптомов заболевания пациентом;
- ♦ понимание врачом жалоб пациента и выбор ресурсов лечебного воздействия, инструктирование пациента при окончании консультации (профилактика низкой комплаентности);
- ♦ понимание пациентом информации, которую доносит ему врач;
- ♦ принятие предписаний врача и формирование пациентом плана деятельности по выздоровлению.

В рамках такой трактовки феномена комплаенса представляется возможным переход от патерналистской к более современной модели отношений между врачом и пациентом, позволяющей пациенту и членам его семьи активно участвовать в принятии всех важных решений и посредством ведения диалога с врачом, получать всю интересующую информацию о состоянии своего здоровья.

#### References

1. Asriyan O.B., Kadyrov R.V., Chernenko V.V. A new look at psychological assessment of readiness for training in a higher school // *Problems of school and university medicine and health*. 2013. No. 4. P. 27–32.
2. Bogatyrev N.V. The concept of compliance and the issue of compliance measurement // *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Science*. 2009. No. 116. P. 260–264.
3. Vlaskina I.V., Lysuenko S.A. Features of psychological support of formation of professionally important qualities of future specialists of socioeconomic professions // *Psikhologo-pedagogicheskie problem obrazovaniya*. 2015. No. 1. P. 112–118.
4. Danilov D.S. Therapeutic cooperation (compliance): content, concepts, mechanisms of formation and methods of optimization // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014. No. 2. P. 4–12.
5. Zalevskiy G.V. From the 'demonic' to biopsychosocioethical model of a mental disorder // *Siberian Journal of Psychology*. 2009. No. 32. P. 57–64.
6. Kadyrov R.V., Asriyan O.B., Kovalchuk S.V. Questionnaire 'The level of compliance'. Vladivostok: Marine State University Press, 2014. 74 p.
7. Kravtsova N.A. Psychological content of organizational forms and methods of assistance to children and adolescents with psychosomatic disorders: thesis, MD. Vladivostok, 2009. 356 p.
8. Kravtsova N.A. Psychological determinants of psychosomatic disorders. Vladivostok: Meditsina DV, 2013. 224 p.
9. Kravtsova N.A., Katasonova A.V., Dovzhenko A.Yu. [et al.].

- Factors and mechanisms of development of psychosomatic disorders // *Pacific Medical Journal*. 2013. No. 4. P. 48–55.
10. Ledvanova T.Yu., Lim V.G., Svistunov A.A. [et al.]. Communicative competence of a doctor as part of a specialist training. // *Quality management and innovations in the education: regional aspect. Monography in 2 volumes. Vol. 2. M.: RSTEU Press, 2010. 376 p.*
  11. Lozhkina L.I. Compliance as an urgent problem of medical psychology: theoretical and methodological aspects // *Izvestiya of Saratov University*. 2015. Vol.15, iss. 3. P. 75–80.
  12. Lutova N.B. Interconnection of medical compliance and therapeutic alliance in patients with psychosis // *Bulletin of Psychotherapy*. 2012. No. 44. P. 23–30.
  13. Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N. The role of individual psychological characteristics of patients in the formation of commitment to TB and HIV treatment // *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2011. No. 2. P. 111–127.
  14. Lyukshuna D.S., Asriyan O.B., Cheremiskina I.I. Psychological characteristics of medical students of different creative direction // *Modern problems of science and education*. 2015. No. 2. P. 521.
  15. Manulik V.A., Mikhaylyuk Yu.V. The problem of communicative competence in professional work of the doctor (theoretical aspect) // *Innovative Educational Technologies*. 2013. No. 1. P. 19–23.
  16. Mikirtichan G.L., Kaurova T.V., Ochkur O.K. Compliance as a medico-social and ethical issue of pediatrics // *Current Pediatrics*. 2012. No. 11. P. 5–10.
  17. Muraveva O.I. Psychology of communicative competence: textbook. Tomsk: Tomsk University Press, 2012. 160 p.
  18. Piliptsevich N.N., Pavlovich T.P., Piliptsevich A.N., Koroed A.E. The interaction of the doctor and the patient - art to achieve health // *Issues of Organization and Informatics of the Healthcare*. 2012. No. 3. P. 41–50.
  19. Pugovkina O.D., Kholmoforova A.B. The therapeutic alliance in psychotherapy // *Modern therapy of mental disorders*. 2011. No. 3. P. 14–21.
  20. Sorokoumova S.N., Isaev V.P. The specifics of the professional activities of specialists of helping professions // *Pedagogical Education in Russia*. 2009. No. 4. P. 186–189.
  21. Subbotina L.Yu., Chikhachev M.V. Ineffectiveness of communication with the collapse of the communicative competence // *Yaroslavl Pedagogical Bulletin*. 2015. No. 3. P. 200–204.
  22. Firsova I.V., Mikhachenko V.F. Social and psychological aspects of compliance of patients in dental practice // *Journal of VolSMU*. 2007. No. 2. P. 3–9.
  23. Shumatov V.B., Krukovich E.V., Osin A.Ya., Sadova N.G. Formation of skills in the system of professional competence of students in medical school // *Pacific Medical Journal*. 2010. No. 4. P. 82–86.

Поступила в редакцию 15.03.2016.

#### KOMPLAENS AS RESULT OF COMMUNICATIVE COMPETENCE OF THE DOCTOR

O.B. Asriyan

*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)*

**Summary.** The study presents a theoretical analysis of the challenging problem relevant to medicine and clinical psychology – the formation of the compliance. We reviewed the trends of the modern society pointing to the necessity of abandoning the paternalistic model of doctor-patient relationship. The practical significance of this theoretical study is the need to find means to ensure the formation of compliance behavior and to reduce the loss of time and financial resources. It has been shown that the development of communicative competence of the physician will significantly increase the level of compliance behavior.

**Keywords:** doctor-patient relationship, paternalistic model, therapeutic alliance.

*Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 93–97.*

УДК 616-091(092)

DOI: 10.17238/PmJ16091175.2016.4.98

## Памяти Юрия Валентиновича Каминского

9 сентября 2016 г. на 76-м году жизни скончался Юрий Валентинович Каминский – третий ректор ТГМУ, заведующий кафедрой патологической анатомии нашего вуза, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, главный патологоанатом Дальневосточного федерального округа.

В 1965 г., после окончания Владивостокского медицинского института Ю.В. Каминский был оставлен на кафедре патологической анатомии, где занимал должности ассистента, доцента и заведующего. В 1971 г. он защитил кандидатскую, в 1981 г. – докторскую диссертацию и в 1982 г. получил



ученое звание профессора. С 1984 по 2007 г. Юрий Валентинович четырежды избирался ректором вуза, за эти годы ВГМУ вышел на первые места в рейтинге ведущих медицинских школ страны и первым среди медицинских вузов Дальнего Востока и Восточной Сибири получил статус университета (ТГМУ – с 2013 г.).

Ю.В. Каминский – создатель дальневосточной научной школы патологоанатомов. В основе его научных разработок лежит последовательное развитие учения о географической патологии применительно как к инфекционным, так и неинфекционным заболеваниям. Он внес значительный вклад в развитие учения о ревматических болезнях. Под его непосредственным руководством подготовлен 31 кандидат медицинских наук, консультировано 6 докторских диссертаций. Всего Ю.В. Каминским опубликовано более 360 научных работ, в том числе 20 монографий и учебно-методических пособий. Под редакцией Юрия Валентиновича вышли свет 18 сборников научных трудов и тезисов научно-практических конференций.

По инициативе Юрия Валентиновича в 1992 г. на базе ВГМУ была создана штаб-квартира Японо-Российского фонда медицинского обмена, в 1993 г. открыто Дальневосточное отделение Международной славянской академии наук, образования, искусства и культуры, а в 1995 г. учреждена Тихоокеанская международная медицинская академия, в состав которой вошли представительства США, Японии, Южной Кореи, КНР, Вьетнама и России.

Ю.В. Каминским внедрены в практику здравоохранения новейшие методики морфологического

исследования, позволяющие решать задачи диагностики в области ревматологии, кардиологии, гинекологии, онкопатологии, болезней почек, печени, легких и др. В последние годы под его руководством успешно осваивались методы иммуногистохимии и молекулярной морфологической диагностики.

Впервые на Дальнем Востоке (одновременно с Москвой и Ленинградом) в Приморском крае в 1984 г. под руководством Ю.В. Каминского началась реорганизация патолого-анатомической службы: были созданы централизованное патолого-анатомическое отделение, краевое и городское

патолого-анатомические бюро и, наконец, – в 1996 г. – учебно-научно-практический комплекс «Приморский институт региональной патологии», где были организованы курсы переподготовки и последипломного образования врачей-патологоанатомов и лаборантов-гистологов. Под руководством и при непосредственном участии Ю.В. Каминского на базе этого комплекса постоянно проводились клиничко-анатомические конференции и научно-практические семинары для врачей города и края.

Среди несомненных заслуг Ю.В. Каминского можно назвать создание «Тихоокеанского медицинского журнала», главным редактором которого он был с 1999 по 2007 г. В 2003 г. по инициативе Юрия Валентиновича был организован редакционно-издательский отдел университета и учреждено издательство «Медицина ДВ».

Ю.В. Каминский – академик Международной академии высшей школы, академик Международной академии патологии, академик РАЕН, действительный член Польской академии медицины и Всемирной академии имени А. Швейцера, почетный профессор Харбинского и Сеульского медицинских университетов. Он удостоен знаков «Отличник здравоохранения» и «Отличник высшей школы», награжден орденом Почета и «Звездой Вернадского» I ст., золотой медалью А. Швейцера и медалью «За трудовую доблесть».

Редакция «Тихоокеанского медицинского журнала», студенты и преподаватели Тихоокеанского государственного медицинского университета скорбят вместе с родным и близкими Ю.В. Каминского и выражают им свои соболезнования.

УДК 613(092)

DOI: 10.17238/PmJ16091175.2016.4.99

## Памяти Владимира Александровича Петрова

На 73-м году ушел из жизни профессор кафедры гигиены Тихоокеанского государственного медицинского университета Петров Владимир Александрович. Научная и педагогическая общественность понесла невосполнимую утрату. Закончил свой жизненный путь выдающийся ученый, педагог, известный специалист в области гигиены.

Петров Владимир Александрович окончил в 1967 г. санитарно-гигиенический факультет, а в 1970 г. – клиническую ординатуру по специальности «общая гигиена» при кафедре общей гигиены Пермского государственного медицинского института. С 1971 г.

работал ассистентом кафедры общей гигиены Владивостокского медицинского института. В том же году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гигиеническая оценка ведущих соединений броморганического производства в природных и экспериментальных условиях». В 1973 г. организовал на кафедре преподавание военной и военно-морской гигиены, а в 1974 г. – радиационной гигиены. В 1975 г. ему было присвоено ученое звание доцента. В 1976 г. В.А. Петров переведен на должность доцента самостоятельного курса гигиены питания. В 1974–1976 гг. осуществлял научное руководство хоздоговорной научно-исследовательской работой «Гигиеническая оценка труда и питания водолазов». С 1977 по 1988 г. бессменно возглавлял хоздоговорные исследования с ТИПРО-центром. В 1985 г. переведен на должность заведующего кафедрой общей гигиены. В 1988 г. произошло объединение кафедры общей гигиены и самостоятельного курса гигиены питания. Возглавил объединенную кафедру, которая получила название «Кафедра гигиены».

Научную и педагогическую деятельность В.А. Петров активно совмещал с общественной и административной работой. В начале 70-х годов – командир ССО института, заместитель декана лечебного факультета, с 1987 по 1992 г. – декан медико-профилактического факультета, с 1993 по 1995 г. проректор университета по учебной работе. В 1988 г. по его инициативе была создана единственная в СССР специализированная, комплексная (совместно с промышленным объединением «Дальрыбтехцентр») научная лаборатория



по медико-биологическим исследованиям морских гидробионтов, которой он руководил до 1994 г.

В.А. Петров с 1979 по 1988 г. возглавлял Приморский филиал Всесоюзного общества гигиенистов и санитарных врачей, который в то время был признан одним из лучших в СССР. Был делегатом Всесоюзного (1984) и Всероссийских (1985, 1991, 1997, 2001, 2005) съездов гигиенистов и санитарных врачей. В 1990 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Гигиенические аспекты рационального использования белковых ресурсов Мирового океана». В 1991 г. ему было присвоено ученое звание профессора. В 1994 г. прошел обу-

чение в США по изучению опыта реализации образовательных программ и получил международный сертификат. В 1995 г. был избран академиком Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ). В 2005 г. за большой вклад в развитие проблем медицинской экологии президиумом МАНЭБ удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки» и награжден «Звездой ученого». В том же году за развитие науки в Дальневосточном регионе награжден почетной медалью Профессорского клуба Владивостока. В 1999 г. за научное обоснование и разработку мероприятий по охране здоровья работников угольной промышленности в Дальневосточном регионе награжден знаком «Трудовая слава» III ст. За большую методическую помощь органам здравоохранения и государственного санитарно-эпидемиологического надзора в 2002 г. награжден знаком «Отличник здравоохранения». За развитие преподавания в вузе военно-медицинских дисциплин награжден медалью «300 лет Российскому Флоту».

В.А. Петров был создателем и признанным главой дальневосточной научной школы гигиенистов. Подготовил 6 докторов и 22 кандидата наук. Автор 235 научных публикаций (из них 3 монографии, 22 учебных и методических пособия и справочника).

Сотрудники и студенты Тихоокеанского государственного медицинского университета скорбят по безвременному ушедшему от нас В.А. Петрову и выражают свои глубокие соболезнования его родным и близким.

### **Вниманию авторов!**

Редакционная коллегия «Тихоокеанского медицинского журнала» обращает внимание на необходимость соблюдения при подготовке статей изложенных ниже правил.

Статья для раздела «оригинальные исследования» ТМЖ направляется в редакцию в пакете следующих документов:

1. Сопроводительное письмо.
2. Статья в 2 экземплярах.
3. Иллюстрации в 2 экземплярах или в электронном виде.
4. Пристайный список литературы в 2 экземплярах.
5. Резюме на русском языке в 2 экземплярах.
6. Реферат для перевода на английский язык в 2 экземплярах.
7. Список авторов.

Сопроводительное письмо оформляется на бланке организации, где выполнялась работа, с круглой печатью и подписью руководителя учреждения. Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем, оно должно быть обязательно подписано всеми авторами научной статьи. Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Статья (первый экземпляр) должна быть собственноручно подписана всеми авторами и иметь визу руководителя учреждения, где выполнена работа. Статья должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 с полуторным интервалом между строками (56–60 знаков в строке, включая знаки препинания и пробелы, 29–30 строк на странице). К статье прилагается файл набора, выполненного в общеупотребительном текстовом редакторе (в формате \*.docx, \*.doc, \*.rtf).

Оригинальная статья должна иметь следующие рубрики:

«Введение», в котором кратко излагается современное состояние вопроса, обосновывается актуальность и цель исследования;

«Материал и методы» с кратким описанием процедур получения результатов (в экспериментальных работах необходимо сослаться на «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать способы обезболивания и выведения животных из опыта). При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименования показателей;

«Результаты исследования», где приводится сжатое и обобщенное изложение конкретных результатов работы без их обсуждения;

«Обсуждение полученных данных» не должно повторять «результаты исследования», но представлять итоги их анализа с привлечением данных литературы.

«Заключение», в котором целесообразно суммировать основные положения, вытекающие из материалов работы, или сформулировать выводы.

Объем оригинальных статей не должен превышать 8–10 страниц (за исключением иллюстраций, списка литературы, реферата и резюме). Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией. В начале первой страницы указываются: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения (без сокращения), где выполнена работа, его полный почтовый адрес, а также ключевые слова (не более четырех). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Все цитаты, химические формулы, таблицы и дозировки препаратов, приводимые в статьях, должны быть тщательно выверены автором. Единицы измерения даются по системе СИ. Сокращение слов, имен и названий (кроме общепринятых) без расшифровки не допускается, количество аббревиатур, словосочетаний, наиболее часто встречающихся в тексте, с расшифровкой – не более четырех. Аббревиатуры приводятся в тексте работы при первом упоминании термина.

Иллюстрации (фотографии, рисунки, диаграммы, графики и др.) должны быть представлены в минимально необходимом количестве. К каждой диаграмме и графику даются цифры для

их построения. Все иллюстрации должны быть обозначены в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации: (рис. 1), (рис. 2) и т.д. Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры, приведенные в таблицах, не должны повторяться в тексте. На все таблицы должны быть ссылки в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации: (табл. 1), (табл. 2) и т.д. Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках, по номерам – в соответствии с пристайным списком литературы. Библиография должна содержать как отечественные, так и иностранные работы за последние 10–15 лет. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В оригинальных статьях цитируются не более 15 источников. Авторы несут ответственность за правильность библиографических данных.

Пристайный список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники нумеруются и указываются в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных) в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов. При оформлении работ, опубликованных в Интернете, после библиографической записи указывается URL (Uniform Resource Locator) и дата последнего обращения (день-месяц-год) или цифровой идентификатор – DOI (Digital Object Identifier). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Для системы международной идентификации русскоязычная часть списка литературы дублируется на английском языке, причем фамилии, имена, отчества авторов приводятся в транслитерации, названия работ и журналов (сборников) – в переводе на английский язык.

Резюме на русском языке должно иметь объем до 0,5 страницы (100–250 слов, по ГОСТ 7.9–95: не менее 10 строк, до 850 знаков, включая пробелы и знаки препинания) и заканчиваться ключевыми словами (не более четырех).

Реферат для перевода на английский язык должен кратко отражать основные положения работы и в основном повторять структуру статьи: цель исследования (Objective), материал и методы (Methods), результаты (Results), заключение (Conclusions). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Список авторов статьи оформляется по схеме: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность с указанием основного места работы (с почтовым индексом и адресом), рабочий телефон, адрес электронной почты. Отдельно необходимо выделить автора, с которым при необходимости редакция будет вести переписку.

В каждом выпуске журнала возможна публикация не более двух статей одного автора, но только в одной из них он может быть первым автором.

Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает неисключительные права на издание редакции. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять рукописи. Корректурa авторам не высылается. Работы публикуются на безвозмездной основе в порядке очередности. Авторский гонорар не выплачивается. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Непринятые к опубликованию работы авторам не возвращаются.

*Работы направлять по адресу:*

690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Владивостокский государственный медицинский университет, редакция «Тихоокеанского медицинского журнала»;  
e-mail: [medicinadv@mail.ru](mailto:medicinadv@mail.ru)